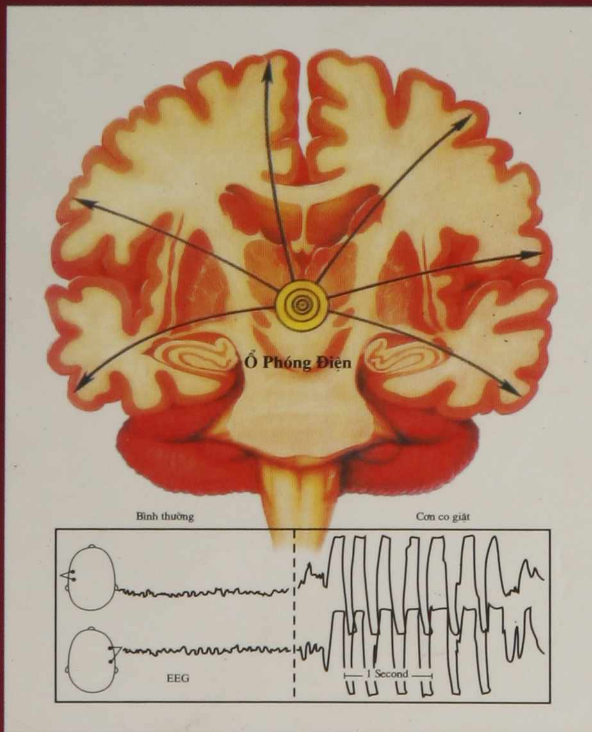
PGS. VŨ QUANG BÍCH

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC LOẠI CƠN CO GIẬT





NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

VŨ QUANG BÍCH

PHÓ GIÁO SƯ, THẦY THUỐC ƯU TÚ

(Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn và Khoa Thần kinh,
Phó Giám đốc Nội khoa Bệnh viện 103 - Học viện Quân y)

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC LOẠI CƠN CO GIẬT

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2006

VỚI SỰ THAM GIA CỦA CÁC TÁC GIẢ:

* ***Giáo sư, Tiến sĩ Lê Đức Hinh***

Nguyên Trưởng Khoa Thần kinh - Bệnh viện Bạch Mai.

* ***Phó giáo sư, tiến sĩ Nguyễn Mạnh Hùng***

Nguyên Chủ nhiệm Khoa Chẩn đoán chức năng
Bệnh viện TWQĐ 108.

* ***Phó giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Văn Thông***

Giám đốc Trung tâm đột quỵ não - Bệnh viện TWQĐ 108.

* ***Tiến sĩ Nguyễn Minh Hiện***

Phó Chủ nhiệm Bộ môn Thần kinh - Học viện Quân y.

* ***Tiến sĩ Phan Việt Nga***

Phó Chủ nhiệm Khoa Thần kinh - Bệnh viện 103 - Học viện Quân y

LỜI NÓI ĐẦU

Cơn co giật là một chứng bệnh cấp tính, rất thường gặp ở mọi lứa tuổi, nhất là ở trẻ thơ, đột nhiên ập đến, mang tính chất khẩn cấp, gây ấn tượng lo sợ đối với người thân và căng thẳng đối với cả thầy thuốc.

Cơn co giật không phải chỉ khởi phát từ bệnh lý thần kinh - tâm thần, mà còn liên quan đến hầu hết các chuyên khoa (hồi sức cấp cứu, ngoại, sản, nhi khoa, tim mạch, nội tiết...).

Cơn co giật không chỉ xảy ra đơn độc mà kèm theo đó còn có hàng loạt các rối loạn chức năng sinh lý học khác. Ngoài ra còn có các cơn thần kinh không phải động kinh.

Trước cảnh tượng lâm sàng phức tạp này, đòi hỏi thầy thuốc phải có định hướng chẩn đoán nhanh và ngay lập tức có các biện pháp xử trí để ổn định bệnh tình, cứu sống người bệnh và dự phòng cơn tái phát tiếp theo.

Trong các loại cơn co giật, động kinh chiếm một vị trí quan trọng với tỷ lệ mắc bệnh cao, khoảng 0,5% dân số thế giới.

Động kinh có liên quan đến dự phòng, bảo vệ bà mẹ trong thời kỳ mang thai, sinh đẻ và với trẻ em bị chấn thương sản khoa hay chấn thương sọ não trong thời ấu thơ.

Đặc biệt động kinh còn mang ý nghĩa xã hội bởi có những thể động kinh tâm thần, không những thường xuyên đe dọa tính mạng người bệnh mà còn có thể gây nguy hiểm cho cộng đồng. Động kinh còn liên quan đến lao động, nghề nghiệp, nhất là trong tuyển chọn và giám định.

Ở nước ta hiện nay đang trong giai đoạn công nghiệp hóa, hiện đại hóa nền kinh tế; nền sản xuất đang đổi mới với nhiều

hiết bị cơ giới và điện tử hiện đại; nhịp độ đô thị hóa nhanh, ây dựng cơ sở hạ tầng, nhà cao tầng và các phương tiện giao hông có tốc độ nhanh ngày càng phát triển. Tất cả hoạt động xã ội sôi động đó đòi hỏi con người phải thích nghi nhanh trong ao động sản xuất và sinh hoạt. Nhưng trong thực tế hiện nay, ai nạn nói chung ngày càng tăng, nhất là tai nạn giao thông tường bộ, mà nghiêm trọng nhất là chấn thương sọ não, dẫn tến hậu quả là tỷ lệ động kinh ngày càng tăng. Đây thực sự là nột gánh nặng cho xã hội.

Trong lĩnh vực thần kinh - tâm thần, động kinh học là một ngành chuyên khoa sâu chiếm vị trí quan trọng trong bệnh học; âm sàng của nó rất đa dạng, phức tạp, lại có liên quan đến nhiều ngành khác nhau.

Vì vậy nội dung của sách ***Chẩn đoán và điều trị các loại cơn co giật*** này cũng chỉ đề cập chủ yếu phạm vi lâm sàng (dự phòng, chẩn đoán và điều trị nội khoa) trên cơ sở của những thành tựu nghiên cứu mới trên thế giới với nhiều trường phái khác nhau và một phần kinh nghiệm khiêm tốn ở trong nước, với hy vọng có thể giúp thầy thuốc và người bệnh lựa chọn, vận dụng vào điều kiện thực tiễn.

Chúng tôi rất mong nhận được nhiều nhận xét và bổ sung của bạn đọc.

Hà Nội, ngày 10 tháng 10 năm 2003

Phó giáo sư nội thần kinh

VŨ QUANG BÍCH

MỤC LỤC

Chương 1

CÁC LOẠI CƠN THẦN KINH VÀ CƠN CO GIẬT KHÔNG PHẢI ĐỘNG KINH

Trong thực hành lâm sàng, nhiều khi chúng ta còn nhầm lẫn giữa cơn co giật động kinh với cơn co giật không phải động kinh. Sự sai sót đó do nhiều nguyên nhân mà trước hết là do thiếu kinh nghiệm của thầy thuốc lâm sàng, hoặc thiếu các phương tiện chẩn đoán bổ trợ như: điện não đồ, điện tim, xét nghiệm dịch não - tủy... Đôi khi ở một người bệnh lại vừa có cơn động kinh vừa có cơn không phải động kinh. Do vậy, trước một người bệnh được chẩn đoán theo dõi động kinh cần làm các xét nghiệm điện não, điện tim, điện cơ, điện giải đồ... hoặc một số xét nghiệm cần thiết khác để chẩn đoán phân biệt với các cơn không phải động kinh. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong điều trị và giám định y khoa.

Trong thực hành lâm sàng, cần phân biệt cơn co giật do động kinh và các cơn co giật không phải động kinh.

I. CÁC CƠN THẦN KINH THỰC VẬT

Có nhiều tác giả cho rằng những co giật không phải động kinh phần lớn lại là những cơn thần kinh thực vật. Hơn nữa trong quá trình diễn biến của các loại co giật thường kèm theo các rối loạn thần kinh thực vật, gây khó khăn cho chẩn đoán và xử trí.

A. ĐẠI CƯƠNG

Do mối quan hệ trực tiếp của hệ thần kinh thực vật với các cơ quan trong cơ thể (tình trạng sinh lý bình thường hay bệnh lý của hệ thần kinh thực vật), ở những người trẻ và trung niên

phần lớn phụ thuộc vào cấu trúc bình thường và chức năng của cơ quan chi phối. Còn ở các bộ phận trung ương hay ngoại vi của hệ thần kinh thực vật không có biến đổi về hình thái và chức phận.

Trái lại ở người già thì mối tương quan đó lại phức tạp, những sai lạc điều chỉnh trong hoạt động của hệ thần kinh thực vật không phải chỉ là một rối loạn của hệ vòng đồi thị - thể lưới, nơi vẫn phụ thuộc chặt chẽ vào những chức phận não khác, mà cũng còn phụ thuộc vào những biến đổi theo tuổi của những bộ phận trung ương và ngoại vi của hệ thần kinh thực vật và của cơ quan chi phối. Như vậy, không những nó có thể là những kích thích của quá trình hoạt động chức năng không bình thường của hệ thần kinh thực vật mà còn do những phản ứng không bình thường của cơ quan chi phối bởi những biến đổi theo tuổi trong tình trạng hoạt động bình thường của hệ thần kinh thực vật.

Từ những cơ sở này, người ta đã rút ra 3 nguyên nhân của những rối loạn điều chỉnh của hệ thần kinh thực vật sau đây:

- Sự sai lạc điều chỉnh hệ thần kinh thực vật trên cơ sở thuần tuý chức năng (như ở những năm tuổi trẻ).

- Những tổn thương do biến đổi theo tuổi của hệ thần kinh thực vật hoặc ở những trung tâm chỉ huy ở não.

- Những biến đổi do tuổi hay bệnh lý của những cơ quan chi phối mà khả năng sẵn sàng hoạt động chức năng đã bị suy giảm hay những biến đổi bất thường.

B. NHỮNG THAY ĐỔI GIẢI PHẪU CỦA HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

1. Những thay đổi ở trung tâm hệ thần kinh thực vật

Hiện nay đã có nhiều bằng chứng biểu hiện những thay đổi của những neuron thần kinh thực vật từ thời kỳ trước tuổi già và già như ở đồi thị, dưới đồi thị, và chất lưới substantia reticularis (Jacob, Colmant).

2. Những thay đổi ở ngoại vi hệ thần kinh thực vật

Theo Slobodin, đã có thể chứng minh những thay đổi về cấu trúc do tuổi ở những neuron hạch thần kinh thực vật ngoại vi, sớm nhất là ở những hạch cơ tim, và còn thấy ở những hạch của những chuỗi hạch thần kinh thực vật cạnh sống của đoạn cổ, ngực và thắt lưng, số lượng tế bào chỉ giảm ít (Takahashi). Takahashi đã xác định ở thần kinh phó giao cảm có các sợi thần kinh: cỡ mảnh (dưới 5 micron) có nhiều và cỡ dày (trên 5 micron) có ít và ở thần kinh giao cảm chỉ có sợi thần kinh mảnh. ở tuổi già, thấy các sợi thần kinh dày của thần kinh phó giao cảm giảm mạnh về số lượng hơn những sợi thần kinh mảnh. Sự giảm sút số lượng những sợi dày phụ thuộc vào độ biến đổi của những tiểu động mạch. Những thay đổi theo tuổi này so với những dây thần kinh thuộc hệ thần kinh thân thể, ví dụ: dây thần kinh hông thì ít rõ nét hơn. Sự tăng sinh tổ chức liên kết của hệ thần kinh thực vật ở tuổi già cũng ít hơn ở dây thần kinh hông.

C. NHỮNG THAY ĐỔI CHỨC NĂNG THEO TUỔI CỦA HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Cần phân biệt những thay đổi chức năng theo tuổi, mà sự lão hóa của chính bản thân hệ thần kinh thực vật do những thay đổi của những cơ quan chi phối sinh ra, với những rối loạn từ những vòng điều chỉnh phức tạp dẫn đến những hội chứng lâm sàng riêng biệt.

Những thay đổi của hệ thần kinh đã được biết như sự giảm sút tốc độ dẫn truyền, tốc độ phản ứng và sự tái sinh, cũng đáng lưu ý trong hệ thần kinh thực vật. Trương lực của hệ giao cảm và phó giao cảm giảm xuống. Ngay cả sự điều chỉnh thực vật trở nên chậm chạp và biên độ giảm mạnh (Birkmayer). Điều đó chứng minh rất sinh động trong những sóng huyết áp vận mạch (Steinmann).

Không những biên độ mà còn cả tần số của những sóng cũng giảm trong tuổi già, từ một tần số tròn 7 sóng/phút ở những năm tuổi trẻ giảm xuống còn 2 - 3 sóng/phút ở tuổi cao.

Với tuổi càng cao thì tác dụng của giao cảm và phó giao cảm lên các cơ quan và tổ chức càng yếu hơn (Frolkis). Điều đó đã được chứng minh: phải dùng tới một kích thích điện mạnh vào thần kinh phó giao cảm của một con chuột già mới có thể gây được chậm nhịp tim và vào chuỗi hạch giao cảm cạnh sống cũng mới gây được co thắt mạch ở những mạch máu của các chi. Tính mẫn cảm với kích thích của những hạch thần kinh thực vật cũng bị giảm, ngay cả số lượng tối đa dẫn truyền xung động trong một giây từ các hạch chuyển tiếp đi cũng bị giảm sút. Do đó khả năng thích nghi của hệ thần kinh thực vật bị hạn chế. Trái lại, sự nhạy cảm của cơ quan chi phối đối với các chất chuyển vận của những khớp thần kinh (synap) sau hạch lại tăng cao. Frolkis cho rằng tính mẫn cảm đối với các chất chuyển vận và các chất khác được tăng lên là cơ chế của sự thích nghi, cùng phối hợp với sự điều chỉnh thần kinh - thể dịch để duy trì hoạt động sinh học ở tuổi già. Đối với người ở tuổi già cũng đều phải tuân theo quy luật đó. Tính mẫn cảm với kích thích điện của dưới đồi thị, cũng như các trung tâm thực vật khác, cũng bị giảm, tuy ở phần sau của dưới đồi thị sự khác nhau về tính mẫn cảm chỉ là ít ỏi (Frolkis).

Tuy các công trình nghiên cứu trên chưa tính đến hiệu suất hoạt động của các cơ quan chi phối bị giảm dần theo sự biến đổi của tuổi già, nhưng khuôn khổ của một phản ứng thì tất nhiên nó chịu phụ thuộc trước tiên. Ví dụ, trong hoàn cảnh một động mạch đã bị biến đổi xơ cứng theo tuổi cũng chịu những xung động như thế, nhưng chỉ phản ứng lại bằng một hiệu ứng co mạch nhẹ và khi một cơ trơn đã bị teo thì không thể đáp ứng đầy đủ đối với kích thích co cơ.

Trái lại, một cơ quan chi phối đã bị lão hóa sẽ có tác động xấu trở lại khả năng điều tiết của hệ thần kinh thực vật. Ở

người già, khả năng của hiệu suất hoạt động bị giảm, ví dụ: sức chịu đựng làm việc của tim nhanh tới cao điểm hoạt động hơn ở tuổi trẻ và thời gian nghỉ lại kéo dài hơn. Tần số hô hấp ở người trẻ trong lúc nghỉ ngơi là 16 lần/phút, còn ở tuổi trên 60 thì trung bình từ 20 - 22 lần/phút (Bourlière). Đó chính là do sự điều khiển của trung tâm thần kinh thực vật. Ở tuổi già, sự giảm bớt các chất chuyển hóa xuất hiện sớm hơn là một sự giảm nhẹ tần số hô hấp. Độ acid của dạ dày thường giảm ở tuổi già phần lớn do hậu quả của quá trình teo niêm mạc hơn là do tác động của những kích thích tiết đã bị giảm bớt đi.

Sự điều chỉnh thân nhiệt ở tuổi già cũng ít có hiệu quả hơn. ở những người già, hàng năm đã dần dần mất đi khả năng sinh nhiệt và tránh mất nhiệt ở trong cơ thể trước một tình trạng nhiệt thân hạ thấp dần (Mac Millan...).

Nói một cách khái quát, ở người già khả năng tự điều chỉnh thích nghi với những biến đổi của môi trường và nội môi bị suy giảm dần, trong đó vai trò của hệ thần kinh thực vật đóng vai trò quan trọng.

D. TRƯƠNG LỰC CỦA HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Về phương diện chức năng, Hess cho rằng hệ thần kinh thực vật có hai phần: hệ giao cảm chuyên sử dụng năng lượng, còn hệ phó giao cảm là bộ phận xây dựng năng lượng. Nhưng Birkmayer và Winkler lại có quan niệm thực tế rằng hai hệ đó không phải là đối lập nhau mà những chức năng của chúng lại liên kết với nhau tạo nên trương lực chung của một hệ chi phối trong mỗi quá trình sinh học.

Ở trẻ em, trong quá trình phát triển cơ thể thì trương lực phó giao cảm chiếm ưu thế (ví dụ trong loạn nhịp hô hấp), trong khi đó ở tuổi trưởng thành lại trội lên trương lực giao cảm. Ở tuổi già cả hai hệ đều bị suy giảm (Birkmayer), khả năng điều chỉnh trở nên chậm chạp và với biên độ nhỏ hơn, mà Birkmayer

gọi là "sự cứng nhắc thực vật". Trạng thái này tác động trong bệnh lý của tuổi già, thường hay tiến triển với những triệu chứng mờ nhạt, ví dụ, thân nhiệt, bạch cầu, bài tiết mồ hôi v.v... chỉ thấy thay đổi nhỏ. Trong trường hợp phản ứng mạnh mẽ, ví dụ trong trường hợp tăng bạch cầu đáng kể thì phải do một yếu tố gây bệnh rất mạnh, mà phần lớn là một quá trình áp xe. Vì vậy trong phần lớn quá trình viêm nhiễm ở tuổi già, tiến triển có vẻ thầm lặng không điển hình, điều đó tương ứng với sự điều chỉnh thường hay kéo dài của hệ thần kinh thực vật mà thường ở vào trạng thái không cân bằng.

Memeo đã chứng minh trương lực của hệ thần kinh thực vật, trường hợp giữa giới hạn của giao cảm và phó giao cảm với trương lực nhất định tác động sẽ chuyên biệt của mỗi cá thể trong suốt cả cuộc đời, đã tạo nên một tính cách điển hình, cố định được biểu lộ trong từng thể địa riêng. Trái lại, sự tự biến đổi là do khả năng phản ứng của hệ thần kinh thực vật. Vì thế một cá thể có thể duy trì suốt cả cuộc đời một chứng nhịp tim chậm khi yên nghỉ, trong chừng mực không có một nguyên nhân thứ phát nào (bệnh tim) dẫn tới tăng tần số mạch.

1. Rối loạn trương lực thần kinh thực vật (dystonie végétative)

Rối loạn trương lực thần kinh thực vật xuất hiện trong những hoàn cảnh:

- Có sự đòi hỏi thái quá đối với khả năng hệ thần kinh thực vật.

- Có sự rối loạn chức năng tổng hợp chung giữa hoạt động tâm lý và cơ quan chi phối thực vật.

- Đã có sự thiểu năng điều hòa hoạt động hệ thần kinh thực vật vốn có trong điều kiện bình thường chưa có yếu tố bệnh lý tác động.

Đây là những khái niệm mới, hiện nay đang được thịnh hành, mà trong phân loại cổ điển trước đây không có (Reichelt

và Schoche), nên đã được mang tên rất nhiều hội chứng khác nhau do sự đánh giá rất khác nhau của nhiều tác giả và cũng dẫn tới khá nhiều thuật ngữ đồng nghĩa. Từ đó dẫn đến những định hướng xử trí không phù hợp với cơ chế sinh bệnh của hệ thần kinh thực vật.

Theo Mark, ở lứa tuổi trẻ và một phần trong tuổi trung niên, những rối loạn trương lực thần kinh thực vật được sắp xếp theo nhóm triệu chứng và hội chứng tâm lý - thực vật (syndr, psycho - végétative) nhất định (theo Delius). Như vậy những rối loạn trương lực thần kinh thực vật mới được xác định chắc chắn. Nhưng ở tuổi già, việc chẩn đoán có nhiều khó khăn, vì hầu hết các cơ quan nội tạng đều đã có những biến đổi theo tuổi già sẽ làm tăng những biến đổi bệnh lý, nhất là những bệnh viêm nhiễm hay xảy ra từ tuổi 60 trở lên thường tới 90% (Geiser và Steinmann). Tất nhiên hệ thần kinh thực vật phải chịu những tác động không nhỏ. Do đó những biểu hiện rối loạn thần kinh thực vật hay gặp ở tuổi già.

Việc đánh giá những rối loạn thần kinh thực vật khác hẳn với những rối loạn ở tuổi trẻ. Nó không còn ở dạng thuần túy theo chức năng của những rối loạn trương lực thần kinh thực vật, mà phụ thuộc vào những biến đổi thực thể ở não (đại não, thân não, tiểu não), tủy sống, đường dẫn truyền thần kinh và ở các cơ quan chi phối thực vật. Vì vậy trước hết cần phải tìm được những nguyên nhân gây ra những rối loạn trương lực thần kinh thực vật mà thường có rất nhiều nguyên nhân, từ những phản ứng tâm lý của tuổi già đến những biến đổi thực thể của những cơ quan chi phối thực vật.

Ở một người trẻ, theo quy luật khi trương lực của hệ thần kinh giao cảm tăng sẽ dẫn đến tim đập nhanh, nhưng ở người già thì không phải bao giờ cũng như thế, mà nó có thể do hậu quả của trạng thái trầm cảm, khí thũng phổi, bệnh cơ tim, v.v... Khi đó bảng lâm sàng sẽ trở nên phức tạp do phối hợp những triệu chứng về nhịp đập tim, tăng huyết áp, trạng thái sợ đau

tim, chóng mặt, v.v... sẽ dẫn đến một bảng lâm sàng điển hình của rối loạn trương lực thần kinh thực vật. Trên cơ sở đánh giá không giống nhau theo tuổi từ những biểu hiện cùng loại của những biến đổi triệu chứng khác nhau ở những bệnh nhân trẻ và già, người ta thường thấy ở người già có những rối loạn trương lực thần kinh thực vật khác nhau tùy theo từng loại căn nguyên.

Trên lâm sàng, thường thường người ta hay có những kết luận không đúng mức những rối loạn trương lực thần kinh thực vật ở những bệnh nhân già từ 60 tuổi trở lên nếu chỉ nhận định dựa trên những nhóm triệu chứng thuần túy chức năng thần kinh thực vật. Quá trình tiến triển của những rối loạn trương lực thần kinh thực vật thường bị giảm nhẹ đi, trong khi những tác động bệnh lý có thể vẫn đang gây những phản ứng mạnh mẽ.

Ở tuổi già, thông qua những biến đổi của cơ quan chi phối thực vật, những tác động thực vật vào một cơ quan hay một hệ thống nào đó của cơ thể thường gây nên những hậu quả khác nhau hơn hoặc mạnh hơn những người trẻ.

Từ những đặc điểm của thần kinh thực vật ở những người già kể trên, người ta đã xác định những hội chứng chuyên biệt sau đây:

+ Hội chứng xoang động mạch cảnh ở người già.

+ Tăng huyết áp ở người già.

+ Hạ huyết áp ở người già.

+ Không dung nạp glucose ở người già.

+ Tiểu tiện và đái dầm ở người già.

+ Đại tiện và sự điều tiết đại tiện kém ở người già.

+ Rối loạn hệ thần kinh thực vật trong những bệnh não ở người già.

2. Hướng điều trị những rối loạn trương lực thần kinh thực vật

Những ảnh hưởng phức tạp của hệ thần kinh thực vật ở tuổi già đòi hỏi phải có những hướng điều trị riêng biệt đối với từng hội chứng hay rối loạn riêng lẻ, trong đó bao gồm trạng thái tâm lý, hệ thần kinh giác quan và vận động, hệ thần kinh thực vật ở trạng thái bình thường hoặc bệnh lý của cơ quan chịu chi phối thực vật. Đối với mọi rối loạn thần kinh thực vật, cần có những biện pháp thích ứng riêng.

- Loại trừ những rối loạn tâm lý, đặc biệt là trạng thái trầm cảm. Về nguyên tắc cần chú trọng những biện pháp cải thiện những hoạt động về tinh thần và thể lực.

- Loại trừ những rối loạn về hệ thần kinh thân thể (soma), bao gồm những chứng đau, những thay đổi trương lực của hệ cơ và những kích thích bất thường đối với niêm mạc, vì chúng có thể giúp cho cân bằng hệ thần kinh thực vật.

- Loại trừ hoặc tránh những yếu tố gây hại hệ thần kinh thực vật, điều chỉnh lại những gì trục trặc và quá tải đối với hệ thần kinh thực vật. Cụ thể:

+ Tránh xoa bóp ở động mạch cảnh.

+ Tránh những kích thích làm giãn mạnh bàng quang và đại tràng.

+ Đi tiểu và đại tiện đều đặn.

+ Giảm bớt cơ thể quá nặng cân.

+ Bảo đảm dinh dưỡng đầy đủ.

+ Không ăn đường trong trường hợp không dung nạp glucose.

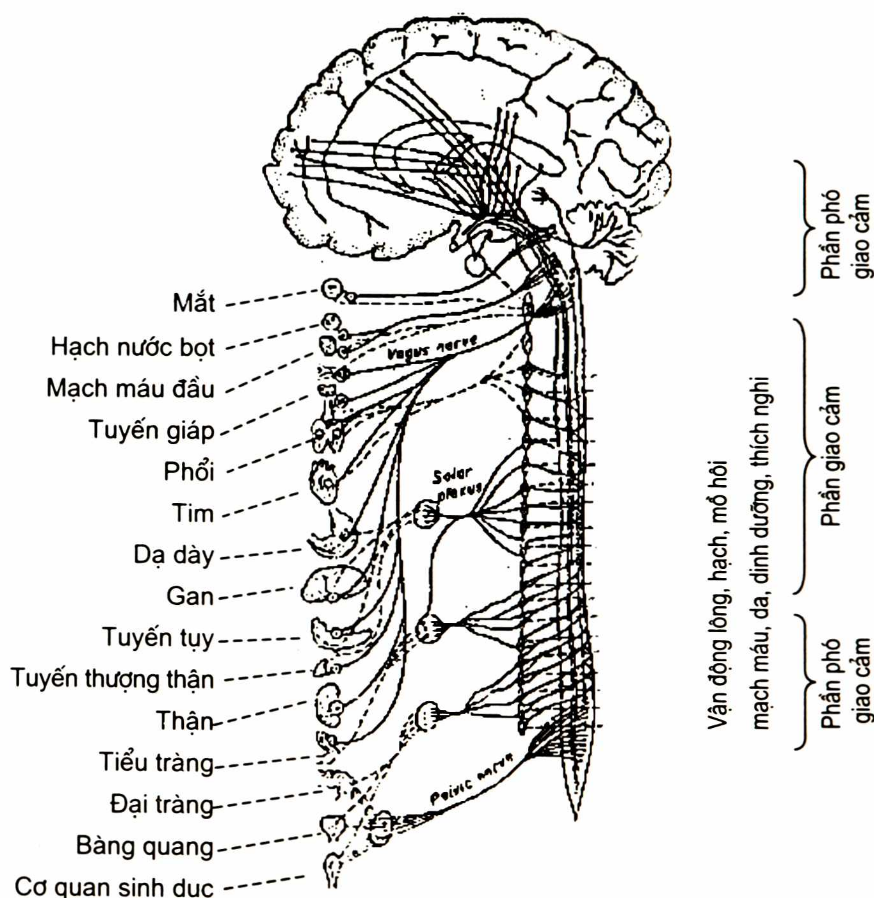
+ Nhanh chóng khôi phục tình trạng suy kiệt.

+ Tránh những chấn động tâm lý (stress) mạnh.

+ Ngủ đủ, tùy theo từng cá thể khác nhau (thời gian ngủ).

+ Tránh kéo dài thời gian phản ứng của cơ thể, kể cả lúc nghỉ ngơi.

+ Dùng bít tất chun giãn trong trường hợp có xu hướng hạ huyết áp.



__Hình 1.__ Sơ đồ phân bố thần kinh thực vật - tạng (theo Rusetsky).

- Thuốc điều trị: trong trường hợp tăng hoặc hạ huyết áp, vẫn áp dụng thuốc như ở người trẻ, nhưng cần phải phù hợp với từng cá nhân ở tuổi già. Dùng thức ăn có chất khóang và tăng vận động cơ thể.

Những thuốc cụ thể áp dụng tùy theo từng loại rối loạn hoặc hội chứng lâm sàng khác nhau.

- Cơ quan chịu chi phối thực vật:

+ Do thiểu năng các cơ quan chi phối thực vật nên cần chú trọng điều chỉnh những rối loạn của cơ quan đó để làm cân bằng hệ thần kinh thực vật, ví dụ: sự bài tiết của thận.

+ Do đặc điểm của rối loạn trương lực thần kinh thực vật là gây rối loạn nhiều bộ phận, cơ quan ở những người già, cần quan tâm đến điều trị những rối loạn của những chức phận có liên quan một cách toàn diện.

Đ. CÁC CƠN THẦN KINH THỰC VẬT

Từ năm 1958, Fritz Broser đã nêu khái niệm "cơn thần kinh thực vật" được biểu hiện những cơn kịch phát do rối loạn điều chỉnh thần kinh thực vật của hệ thần kinh trung ương. Đặc điểm của cơn thần kinh thực vật là chỉ có những rối loạn thần kinh thực vật đơn thuần, không liên quan đến bản chất của cơn động kinh, vì vậy người ta xếp các cơn thần kinh thực vật thuộc về các cơn không phải động kinh. Tất nhiên trong các cơn động kinh vẫn có những cơn động kinh của thùy thái dương hoặc của hệ hồi viền (système limbique) cũng có triệu chứng thần kinh thực vật.

Dựa trên sự phân tích các quá trình sinh lý bệnh của các cơn thần kinh thực vật, người ta phân loại như sau:

- Các cơn do rối loạn điều chỉnh thần kinh thực vật tim và tuần hoàn:

+ Cơn truỵ vận mạch.

+ Cơn ngừng tim.

+ Cơn tim ngựa phi.

Cả 3 cơn này đều có những biểu hiện bên ngoài hoàn toàn giống cơn ngất (crise syncopale).

- Các cơn do rối loạn cân bằng nước và muối.

- Các cơn rối loạn cân bằng điện giải (đặc biệt là Ca^{++} và acid kiềm).

- Các cơn rối loạn chuyển hóa carbua hydro.

- Các cơn rối loạn điều chỉnh chu trình ngủ - thức.

1. Các cơn rối loạn điều chỉnh tim và tuần hoàn

1.1. Các cơn não - mạch hay các cơn trong rối loạn mạch máu não

Các mạch máu ngoại vi của các cơ quan có những cấu trúc điều chỉnh thần kinh riêng, có khả năng thực hiện chức năng tự điều chỉnh cho bản thân như: tự chi phối trương lực riêng của mạch máu và thực hiện những phản ứng mạch đối với những kích thích ngoại vi, thông qua phản xạ sợi trục (axonreflexe) chuyển tới những mạch máu kế tiếp có liên quan. Ở đây là những phản ứng mạch đang co và giãn với sự mở thông các sun (shunt, rẽ tắt dòng) động tĩnh mạch, qua đó dẫn đến những thay đổi về tuần hoàn và xuất hiện những rối loạn ở các vùng được nuôi dưỡng. Ở người, các cơn mạch đó thường xảy ra ở mạch máu não như cơn đau nửa đầu (Migraine) xuất hiện do sự mất ổn định vận mạch - thực vật, và cơn tăng huyết áp dễ biến đổi. Đặc biệt trong cơn tăng huyết áp này có thể gây nên những dao động áp lực nội mạch bất thường và những co thắt mạch mạnh mẽ và kéo dài ở những mạch máu của nền não, nhất là ở những người tuổi trung niên khi đã có những biến đổi thành mạch.

1.1.1. Triệu chứng:

Các cơn não - mạch không thống nhất về triệu chứng vì nó không những chỉ chịu chi phối bởi cường độ và thời gian, mà cũng còn bởi sự thay đổi của khu trú rối loạn tuần hoàn và khả năng bù trừ của từng cá thể.

Các cơn não - mạch có một số đặc điểm chung: dường như luôn luôn được bắt đầu bằng đau đầu kiểu Migraine, rồi dần dần trong phần lớn trường hợp xuất hiện nhìn mờ, chóng mặt, tối sầm mặt rồi rối loạn ý thức, sau dẫn tới mất ý thức, ít khi đột ngột như cơn ngất. Cơn rối loạn ý thức này có thể kéo dài từ mấy phút đến mấy giờ. Trong giai đoạn này, bệnh nhân có thể vật vã, có những hiện tượng vận động ngoại tháp (co cứng, duỗi cứng), cũng có khi kèm cả những cơn động kinh khu trú hoặc toàn thân. Nhiều khi xuất hiện đầu tiên mạch nhanh và tăng huyết áp, rồi sau chuyển mạch chậm và hạ huyết áp. Khi ý thức được phục hồi và hết cơn thường thấy da đỏ, vã mồ hôi, tăng tiểu tiện, đi lỏng, và còn tồn tại một thời gian dài đau đầu và cảm giác kiệt sức, nặng chân tay. Có thể thấy những triệu chứng khu trú thần kinh thoảng qua trong một vài trường hợp. Nhưng nếu những triệu chứng khu trú này được tích luỹ theo thời gian trên một thể trạng có thiên hướng co giật và trên cơ sở của những tổn thương não cộng thêm, thì một ngày nào đó có thể xuất hiện cơn co giật động kinh.

1.1.2. Điều trị:

Cần phải rất khẩn trương giải quyết những hậu quả của tăng huyết áp, bệnh mạch máu, thận và loại trừ tất cả yếu tố gây hại ngoại lai, đặc biệt đối với nicotin, cho thức ăn có nhiều sữa - rau, các thức ăn chế biến tinh khiết, đồng thời cũng phải quan tâm xử trí những tổn thương có ổ khu trú.

Đối với các cơn não - mạch hoặc cơn mạch máu não:

+ Đặc biệt cần cho dihydro - alcaloid (của cựa lúa mạch ergot de seigle).

+ Hydergin 2 - 4 ml tĩnh mạch, cần thì cho nhắc lại.

+ Cho kết hợp với Euphyllin hoặc theophylin, papaverin thì tác dụng tốt hơn.

+ Huyết thanh ngọt 20% có thể cho tiêm truyền tĩnh mạch với số lượng tương đối nhiều tuỳ theo thể trạng bệnh nhân, papaverin có thể cho tới 4 viên 0,04g chia thành liều nhỏ, trường hợp cần thiết có thể cho thêm mấy ngày tiếp.

Ở đây có thể cho phối hợp: Novophyllon, papaverin hydrochlorid với theophylin, Ethyltheophyllin và Rutin - acid ascorbic kết hợp.

Trong khoảng cách giữa các cơn, người ta cũng dùng Hydergin dựa trên cơ sở của tác dụng an thần, giảm trương lực mạch máu và bảo vệ những thụ cảm thể mạch ngoại vi đối với những kích thích giao cảm giải phóng adrenalin và gây giãn mạch. Cho bệnh nhân uống Hydergin trong 10 - 12 tuần với liều tăng và giảm dần từ 3 lần 5 giọt/một ngày tới 3 lần 30 giọt/một ngày (uống). Nếu cho thêm barbiturat thì tác dụng điều trị có thể tốt hơn.

Người ta thường hay dùng điều trị kết hợp các thuốc Bellergal Neurovegetalin, Bellafam, vì ngoài tác dụng điều phối đối với TKTV, còn huỷ được phó giao cảm, nên có thể được coi như điều trị nền cho các cơn não - mạch.

Phenothiazin cũng được dùng do tác dụng an thần, chống co thắt, huỷ giao cảm mạnh và huỷ nhẹ phó giao cảm của thuốc. Đồng thời cũng có lợi là dùng phenothiazin để làm một liệu trình ngủ bằng liều cao lúc khởi đầu rồi tiếp sau đó trong thời gian dài dùng phối hợp với các thuốc đã kể trên.

Trường hợp tăng huyết áp, trước hết cho điều trị phối hợp reserpin với nepresol. Như vậy có 2 mặt lợi là: reserpin có đặc tính nổi bật an thần trung ương nên sẽ làm giảm kích thích của những trung tâm giao cảm, còn nepresol tác động ngoại vi vào

các mạch máu, cả hai thứ thuốc đều làm cho huyết áp hạ, nếu không, chứng tăng huyết áp sẽ tạo nên một khuynh hướng chung là tính dễ phát cơn mạch máu của thể tạng.

Trong trường hợp có hội chứng mãn kinh gây rối loạn nội tiết, cần dùng liệu pháp thay thế bằng nội tiết tố sinh dục, vì các chất này gây tác dụng hướng dinh dưỡng tạo nội kháng thể (trophotrop - endophylactic) các mạch máu sẽ giãn rộng và như vậy sẽ cải thiện được tuần hoàn não và tỷ lệ chuyển hóa các chất, mà những phản ứng mạch bất thường sẽ xảy ra nếu chúng bị rối loạn. Cho điều trị dự phòng bằng Novophyllon với liều 3 lần 1 viên và cả những thuốc về mạch như Ronicol compositum, Niconacid retard, Complamin, Depot - Padutin, v.v...

Trường hợp xuất hiện các cơn co giật động kinh do tổn thương não bởi các rối loạn mạch, tất nhiên phải cho các thuốc chống động kinh tương ứng như Hydantoin, primidon hoặc Tegretol. Nếu tình trạng co giật nặng, cho thêm thanh huyết ngọt ưu trương truyền tĩnh mạch và magnesium sulfat (dung dịch 10% 20 ml) và các loại chống phù nề não khác.

1.2. Các cơn phó giao cảm mạch (crises vago - vasales)

W.R. Gowers và Th. Lewis là những người đầu tiên mô tả và phân tích những cơ chế của cơn ngất (syncope). Các tác giả đó đã xác nhận rằng cơn ngất xuất hiện trên cơ sở của những phản ứng riêng lẻ trương lực phó giao cảm - thực vật, nên đã đặt tên đầu tiên "cơn ngất mạch - phó giao cảm" (syncope vaso - vagale).

Ngày nay, chúng ta biết rằng những cơn phó giao cảm - mạch đó có thể thực hiện bằng hai phương thức: hoặc ở đó xuất hiện một sự xáo trộn trương lực đề kháng (tonus ergotrope) cấp tính và quá mức, rồi dẫn tới một phản xạ phó giao cảm làm giảm nhẹ, còn gọi là hiệu quả Bezold - Jarisch (effect de Bezold - Jarisch). Hoặc ở đó trong tình trạng bệnh tuần hoàn bán cấp hoặc mạn tính, để duy trì sự tuần hoàn đủ mức cần thiết nên

những phản ứng vận mạch giao cảm, trong đó có vai trò của trương lực giao cảm và phản ứng tim bị suy kiệt đi. Với phương thức của cơ chế như thế, H. Schafer gọi là "cơn ngất típ Bezold - Jarisch", "cơn tim đập chậm" hay cơn ngất trên cơ sở của một tình trạng "cơn trụy vận mạch" và G.A. Weltz gọi là "cơn ngất typ phản ứng làm giảm tải" (syncope type réaction de décharge), "cơn ngất do suy yếu" (syncope de defaillance). Tiếp sau đó, Duesberg, Schroeder và Gernsmeyer còn gọi là "cơn trụy căng thẳng" và "cơn trụy do mất căng thẳng" (collaps de détente). Căn cứ vào những hiện tượng khác nhau giữa những cơn này với cơn động kinh, W. Schulte nhận thấy ranh giới đó được xác định ở một số đặc điểm của cơn ngất này là người bệnh vốn có thiên hướng dễ xáo động về tâm lý.

Khác với những quan niệm trên, W. Schulte cho rằng không có cơn ngất phó giao cảm - mạch đơn độc mà như ở trên đã nêu, cơn này cũng phải thông qua cơ chế của cơn mạch máu não, rồi sau đến cơn phó giao cảm tim, vì các cơn ngất bao giờ cũng xảy ra trên cơ sở của trạng thái thiếu oxy não do thiếu máu não cục bộ.

Tuy nhiên, không nghi ngờ gì nữa, người ta nhận thấy rằng cơ chế của cơn ngất phó giao cảm - mạch là thường hay gặp nhất, xuất hiện chủ yếu trên cơ sở của cấu trúc các nhóm nhân và trạng thái dễ xáo động tâm lý thực vật (W. Thiele) hoặc trong trường hợp hệ giao cảm - tăng lực đề kháng (système sympathico - ergotrope) bị suy nhược và thể tăng huyết áp thấp. Do đó cơ chế của cơn ngất phó giao cảm - mạch này sẽ phát triển. Ngoài ra cơn ngất phó giao cảm - mạch còn có thể xảy ra trong các quá trình bệnh nội tiết, nhiễm trùng nhiễm độc, dị ứng hoặc chấn thương với nhiều thể, nhiều dạng, có triệu chứng khác nhau.

1.2.1. Lâm sàng:

Trong phản ứng bớt căng thẳng phó giao cảm - mạch và phản ứng kiệt sức phó giao cảm - mạch (réaction d'épuisement

vago - vasale), xuất hiện sự giãn rộng các mạch máu ngoại vi, từ đó sẽ dẫn tới giảm bớt dòng máu trở về tim và khi đó tim được trút tải, nhưng đồng thời sự đòi hỏi công suất của tim cũng bị giảm nên dẫn tới thiếu máu não và thiếu oxy não.

- Trong phản ứng trút bớt căng thẳng phó giao cảm - mạch, bản thân tim cũng được thích ứng chuyển sang tiết kiệm hoạt động nên nhịp đập tim bị giảm đi. Ở đó đòi hỏi công suất của tim tiếp tục giảm và từ đó dẫn tới tình trạng tuần hoàn não không đủ nên phần lớn sẽ xảy ra cơn ngất.

- Trong phản ứng kiệt sức trương lực phó giao cảm thì ngược lại nhịp đập của tim phải tăng nhanh lên trong tình trạng đòi hỏi về công suất của tim đã bị giảm, từ đó gây nên hạ huyết áp. Tuy nhiên trong khi cơn trụy vận mạch còn duy trì hoặc tiến triển, sự cố gắng bù chỉnh của tim cũng chỉ ở giới hạn rất hẹp, nên sẽ dẫn tới thiếu máu não cục bộ tiến triển ngắn hay dài, rồi cũng xảy ra cơn ngất.

- Trong mọi trường hợp những triệu chứng của cơn phó giao cảm - mạch đều được quyết định duy nhất bởi phạm vi và thời gian kéo dài của thiếu oxy não do thiếu máu cục bộ. Tình trạng này làm xuất hiện các tiền triệu như cảm giác trống rỗng trong đầu, mệt lả, chóng mặt, tối sầm mặt, rồi mất trương lực toàn thân và mất ý thức.

- Cơn phó giao cảm - mạch xuất hiện như phản xạ của phản ứng trút bớt căng thẳng, sau đó tiếp đến ngay cơn mất trương lực và mất ý thức, do đó ít có tiền triệu. Trong cơn, trên cơ sở của sự suy yếu vận mạch tiến triển ngày càng tăng, các triệu chứng sớm lúc khởi phát cơn biểu hiện rõ nét như đánh trống ngực, vã mồ hôi, chóng mặt, mệt mỏi, buồn nôn.

- Trong cơn mất ý thức, người bệnh bất động, mềm nhẽo, mất trương lực toàn thân, da tái nhợt nhạt như tử thi. Cơn trụy phó giao cảm - mạch nặng và kéo dài, mặc dù bệnh nhân đã được nằm yên trên mặt phẳng, tiếp đó đi dần vào trạng thái

mất ý thức trong mấy giây và ngạt do co thắt. Hàng loạt những động tác co giật đầu và chân tay xuất hiện liên tiếp hoặc lẻ tẻ, trường hợp nặng có thể dẫn tới duỗi cứng tăng trương lực kiểu cứng đờ mất não. Sau khi tuần hoàn đã được hồi phục lại thì chuyển sang trạng thái co giật các cơ toàn thân bằng những cơn lẻ tẻ.

- Trong quá trình tiến triển tới khi thức tỉnh, phần lớn bệnh nhân vẫn còn ở trạng thái vật vã tâm thần - vận động trong thời gian ngắn như động tác cào nạo ở các ngón tay, lăn lộn và các cử chỉ thông thường khác.

Một số tác giả khác (M. Burger, H.H. Seidel, E. Luthy) lại cho những cơn có những biểu hiện vận động như vậy không thuộc về cơn ngất phó giao cảm - mạch, mà là cơn động kinh. Trái lại phần lớn các tác giả (K.F. Broser, Ludwishafen, ...) đều xác định rằng đó là sự đánh giá sai lầm, vì ở đây người ta có thể phát hiện thấy phản ứng đồng tử mất. Trong cơn động kinh, đồng tử bị giãn rộng tối đa, trái lại khi có ưu thế phó giao cảm phân bố cho cơ thắt đồng tử thì đồng tử sẽ bị co hẹp mạnh tùy theo mức độ nặng hay nhẹ.

Hơn nữa, khi tuần hoàn não đã được khôi phục đầy đủ thì người bệnh tỉnh lại nhanh, mặt hết tái và có cảm giác hoàn toàn thoải mái. Trái lại, sau cơn động kinh bệnh nhân bao giờ cũng có cảm giác mệt lả và phần lớn có cảm giác buồn ngủ trong thời gian tương đối dài.

Ở những người có trạng thái dễ xáo động thực vật bẩm sinh hoặc thể trạng cường phó giao cảm nổi bật hoặc thiểu năng giao cảm với huyết áp thấp, thì thường thường sẵn có một khuynh hướng tiềm tàng dẫn tới phản ứng trút bớt căng thẳng (giải phóng) phó giao cảm - mạch hoặc các phản ứng khiếm khuyết. Từ đó xuất hiện những cơn lẻ tẻ khi có những yếu tố khởi phát tác động. Thường cơn hay xảy ra trong các tình huống: lao động quá sức, đau đớn, xúc cảm tâm lý (lo âu, sợ hãi, buồn phiền, quá

xúc động, ...), kiệt sức, đứng dậy đột ngột khi đang nằm ngang, đứng quá lâu. Tùy theo trường hợp có thể xảy ra các cơn sau:

+ Cơn phó giao cảm - mạch do phản ứng đau và phản ứng xúc phạm tâm lý.

+ Cơn phó giao cảm - mạch do phản ứng kiệt sức.

+ Cơn phó giao cảm - mạch do thế đứng.

+ Các phản ứng ngất phó giao cảm - mạch do áp lực.

+ Các phản ứng phó giao cảm - mạch do thức ăn.

+ Phản ứng phó giao cảm - mạch tiền đình.

+ Phản ứng phó giao cảm - mạch do tăng hoạt động của xoang động mạch cảnh (hội chứng suy áp xoang động mạch cảnh).

1.2.2. Một số phản ứng và cơn phó giao cảm - mạch khác:

a. Phản ứng ngất phó giao cảm - mạch do áp lực:

Ở đây không chỉ tính đến áp lực có liên quan đến căng thẳng cơ thể do trọng tải như mang vác, nâng vật nặng mà cả những động tác ho, hắt hơi, ngáp, nôn, đều có thể gây nên cơ chế khác nhau. Có nhiều trường hợp sự đè ép cũng trực tiếp tác động bất thường tới phó giao cảm.

Trong các bệnh tràn khí, ví dụ như tĩnh mạch chủ bị đè ép do cơ hoành bị buộc thắt, trước hết nó gây cản trở dòng máu trở về tim, rồi từ đó dẫn đến cơ chế chẹn nghẽn, làm cho não thiếu máu và xuất hiện cơn ngất.

b. Phản ứng phó giao cảm - mạch do thức ăn:

Sau khi ăn, đường ruột được dẫn đến một khối lượng lớn chất lỏng và các mạch máu tạng được chứa đầy máu, tạo nên gánh nặng lớn cho sự điều chỉnh thực vật đối với tuần hoàn, từ đó không hiếm trường hợp dẫn tới cơn ngất phó giao cảm - mạch. W. Schrade và Heinekker đã gọi đó là "cơn ngất sau não suy" hay "đe dọa do thức ăn".

Đặc biệt đối với những người đã phải mổ dạ dày với thủ thuật Billroth I hoặc II, nối thông dạ dày - ruột non, sau đó có nhiều trường hợp xuất hiện hội chứng Dumping, cũng là do nguyên nhân của cơ chế ngất phó giao cảm - mạch. Về sau sẽ còn chuyển tiếp sang trạng thái hạ đường máu của hội chứng Dumping. Dạ dày được chứa đầy và nuốt hơi (aérophagie) một cách bất thường chứng tỏ là những cơ chế phản xạ thần kinh ngoại vi đã được tác động bổ sung tiếp (Roemheld và F. Hoff). Quá trình này chắc chắn phải phụ thuộc vào điều kiện phản ứng thần kinh thực vật và tác động không chỉ giống thần kinh phế vị, mà ngược lại, trong hoàn cảnh thuận hợp nào đó nó còn tác động giống thần kinh giao cảm.

c. Phản ứng phó giao cảm - mạch tiền đình:

Say sóng biển, say xe ô tô, cũng như cơn Ménière xuất hiện là do kích thích tiền đình gây cường phó giao cảm mạnh mẽ, từ đó phát sinh các rối loạn tuần hoàn tương ứng. R. Leidler và P. Loewy đã phát hiện thấy sau khi kích thích tiền đình, các mạch máu tạng giãn rộng mạnh do phản xạ và áp lực đẩy dòng máu bị ức chế. Bên cạnh tác động phản xạ trực tiếp như thế, cũng còn những tác động gián tiếp là gây hậu quả chóng mặt.

Vì giữa chức năng tiền đình và sự điều chỉnh tuần hoàn có mối quan hệ qua lại xít xao, nên thường xuất hiện những bệnh tiền đình trung ương với ngoại vi kết hợp và những trục trặc do kích thích sinh lý dẫn đến cơ chế ngất phó giao cảm - mạch.

Người ta thường gặp những cơn ngất như vậy trong những bệnh mê cung, rối loạn tiền đình do chấn thương và cơn Ménière. Theo R. Leidlers và R. Loewys, có tới 70% bệnh nhân bị chóng mặt, đã một hay nhiều lần lâm vào cơn ngất, nên đã nêu lên khái niệm về cơn thần kinh thực vật "một quá trình mang tính chất cơn xáo lộn của toàn cơ thể".

d. Cơn phó giao cảm - mạch do tăng hoạt động của xoang động mạch cảnh (hội chứng suy xoang động mạch cảnh):

Trước đây, H.W. Franke đã mô tả ý nghĩa của xoang động mạch cảnh trong khuôn khổ điều chỉnh của tim - tuần hoàn và tác động của tăng hoạt động xoang động mạch cảnh. Ở đây nói chung không phải là loại phản ứng do tim, và cũng không phải do tăng nhạy cảm (hypersensible) xoang động mạch cảnh do tác dụng phó giao cảm phát sinh ra, mà là độc nhất do tác động của vận mạch gây nên hội chứng suy xoang động mạch cảnh.

Trên điện não đồ, có những thay đổi về sóng biểu hiện một trạng thái thiếu oxy não (trong khi đó không có thay đổi điện tâm đồ) như: trước hết là sóng alpha giảm biên độ, sau đó chậm lại rồi liên tiếp đến những sóng trung gian và sóng delta lớn. Nếu tình trạng thiếu oxy còn kéo dài thêm mấy giây nữa thì hoạt động điện sẽ tắt đi nhanh chóng và não trở thành im lặng hoạt động điện. Đây là một pha quá độ, chưa đạt tới mức gây co cứng do ngạt và cũng chưa đủ khởi phát một cơn động kinh.

Cơn phó giao cảm - mạch thường thấy xuất hiện sau chấn thương sọ não, các bệnh nhiễm khuẩn, ở những người cao huyết áp và thấp huyết áp không ổn định, thiểu năng thùy trước tuyến yên hoặc vỏ thượng thận, các bệnh tim mạch và mạch máu, các bệnh mê cung và tiền đình.

Những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện cơn này là các bệnh nội tạng, các tình huống quá mệt mỏi, căng thẳng và các tổn thương ngoại sinh.

2. Chẩn đoán và điều trị rối loạn thần kinh thực vật

2.1. Đại cương

Rối loạn thần kinh thực vật là một loại chứng bệnh quan trọng trong bệnh lý thần kinh. Sự xuất hiện những chứng bệnh này có liên quan đến rất nhiều yếu tố: thể chất, tuổi, tâm lý, nhịp sinh học, trình độ văn hóa... và môi trường, sự phát triển xã hội mà người bệnh đang sống. Gunther và nhiều tác giả trên thế giới gọi đó là "bệnh của nền văn minh lan tràn rộng". Tỷ lệ

mắc bệnh ở Cộng hòa liên bang Đức là 35%, ở Anh 65% và ở Mỹ 50% dân số. Trong y văn, tính chất phổ biến của rối loạn thần kinh thực vật dao động từ 10 - 80% là do đặc điểm của hội chứng này mang tính chất "những nét mờ nhạt" (Schulte), nên nhiều khi thầy thuốc sau khi khám bệnh không biết đó là chứng bệnh gì và bệnh nhân cũng chẳng hiểu tại sao, nhưng trên thực tế nó vẫn dày vò người bệnh.

Do đó rối loạn thần kinh thực vật mang nhiều thuật ngữ với những khái niệm khác nhau:

+ Rối loạn trương lực thực vật.

+ Rối loạn thần kinh thực vật.

+ Đau thần kinh thực vật (végétative stigmatisation) (Bergmann).

+ Tính dễ xáo động mạch (vasolabilité) hay loạn thần kinh mạch (vasoneurose) (Muller).

+ Loạn thần kinh thực vật chung (Rosenfeld).

+ Tính dễ xáo động thực vật (végétative labilité) (Siebeck).

+ Rối loạn trương lực tuần hoàn - thực vật (Unger).

+ Rối loạn trương lực tuần hoàn - thần kinh (Hochrein).

+ Rối loạn điều chỉnh thần kinh thực vật (H. Hoff).

Cho đến nay, người ta gần thống nhất khái niệm là: rối loạn trương lực thần kinh thực vật hay đơn giản hơn là rối loạn thần kinh thực vật.

2.2. Chẩn đoán

Ở đây, vai trò hỏi bệnh có ý nghĩa quyết định cho chẩn đoán, cần phải hỏi kỹ người bệnh:

+ Tính phổ biến của chứng bệnh.

+ Sự liên quan đồng thời giữa sự xuất hiện đầu tiên của chứng bệnh với hoàn cảnh riêng tư, ví dụ như sóng gió của bối cảnh.

+ Tính chất, kiểu dạng của chứng đau như thế nào.

+ Kết quả của những phương pháp điều trị trước đó.

Từ những tư liệu này, thầy thuốc sẽ tìm ra "điểm tựa" để giúp cho sự định hướng chẩn đoán, nhưng trước hết là cần đánh giá thực chất các rối loạn và mức độ cũng như phạm vi của hệ thần kinh thực vật bị xáo động, những khu vực xuất phát của những hội chứng đó. Cần lưu ý là trên thực tế lâm sàng, có nhiều bệnh nhân tự đánh giá sai lệch những cảm giác chủ quan, rồi mô tả mức độ nặng nề của bệnh, nếu thầy thuốc không thận trọng phân tích thì sẽ bị lôi cuốn vào một bệnh sử dài dòng với những "tư liệu hỗn tạp khó hiểu" dễ dẫn đến hình thành một bảng lâm sàng gán ghép giả tạo. Đây chính là một "cuộc hỏi bệnh chức năng", nghĩa là phải nắm được tất cả những yếu tố mà hình ảnh của những chứng đau có thể bị biến đổi rồi từ đó gỡ dần ra để xác định những dạng, những thể biểu hiện của hội chứng đích thực như bản chất của các rối loạn thần kinh thực vật.

Để xác định những nguyên nhân, cần hiểu được đặc tính của rối loạn trương lực thần kinh thực vật là một hội chứng có nhiều nguyên nhân.

Ngày nay, những nguyên nhân phổ biến nhất gây rối loạn thần kinh thực vật trước hết phải kể đến những yếu tố có hại của nền văn minh và những bệnh phát sinh từ nền văn minh ở các mức độ khác nhau của từng xã hội (tràn ngập những kích thích trong đời sống, những đòi hỏi vượt mức do nghề nghiệp, thiếu vận động cơ thể, rượu, thuốc lá, lạm dụng thuốc v.v...). Ngoài ra trong đời sống của con người, chắc chắn còn bao nhiêu sự xung đột giữa nhịp sống cá thể với phong cách sống của một tập thể, một cộng đồng của đời sống mới, luôn luôn biến đổi đa dạng đã tạo nên cơ sở thuận lợi hoặc là xuất phát điểm của rối loạn thần kinh thực vật.

Các nguyên nhân và hậu quả nối tiếp, thay thế nhau, dần dần tạo nên một vòng luẩn quẩn vô tận, dẫn người bệnh từ những biến đổi chức năng (rối loạn cân bằng thần kinh thực vật) chuyển sang thành những tổn thương về thân thể (soma).

2.2.1. Phân loại giai đoạn và độ của rối loạn thần kinh thực vật:

Có thể phân ra 4 giai đoạn và độ sau đây:

+ Giảm mức hiệu suất tối ưu cá nhân.

+ Rối loạn thần kinh thực vật chung - tự đánh giá sai lệch về chủ quan.

+ Rối loạn thần kinh thực vật khu trú (cục bộ) và đau đớn chủ quan.

+ Quá độ từ hội chứng chức năng sang bệnh của cơ quan.

Trên đây là những phác đồ phân loại khái quát chung giúp cho đánh giá quá trình rối loạn điều chỉnh thần kinh thực vật để xác định hướng dự phòng và điều trị cho thích hợp với từng người bệnh.

2.2.2. Chẩn đoán phân biệt:

Đây là điều quan trọng nhất, và cũng có thể là khó khăn nhất trong chẩn đoán rối loạn thần kinh thực vật.

- Trước tiên cần phân biệt những triệu chứng thực vật đó thuộc về hội chứng rối loạn trương lực thần kinh thực vật hay là những biểu hiện của một bệnh của cơ quan nội tạng? Ví dụ như lao phổi hay trong bệnh thiếu sắt không điển hình, hoặc là những rối loạn điều chỉnh thực vật sau chấn thương hay sau nhiễm khuẩn. Trong những trường hợp này cần phải điều trị bệnh nguyên, chứ không phải là điều trị rối loạn thần kinh thực vật nữa.

- Cũng cần phải loại trừ ra khỏi chẩn đoán rối loạn trương lực thần kinh thực vật tình trạng để xáo động thực vật trên cơ

sở thể tạng, mà do một bệnh lý nào đó dẫn tới một sự mất bù chỉnh thần kinh thực vật.

- Sau khi đã đặt chẩn đoán loại trừ tất cả các bệnh cảnh lâm sàng của các bệnh trên thì mới xác định được là rối loạn trương lực thần kinh thực vật với ý nghĩa của một thể có tính chất "tự phát" hay một "dấu hiệu báo trước".

2.3. Dự phòng và điều trị

2.3.1. Dự phòng:

Trước hết cần phải loại trừ tất cả những kích thích có hại trong phạm vi có thể của xã hội văn minh và phát triển công nghiệp cho mọi người bệnh.

- Vô tuyến truyền hình, đài phát thanh, trong đó có các chương trình đầy hình ảnh và âm thanh kích thích quá mức.

- Những chuyến đi dài bằng ô tô, xe máy.

- Những thú ham vui quá mức và không lành mạnh.

- Nghiện ngập thuốc lá, rượu hoặc ăn quá thịnh soạn.

- Cần cho người bệnh được thực sự nghỉ ngơi tại những nơi nghỉ yên tĩnh.

- Cần chú trọng điều hòa giữa việc bồi dưỡng ăn uống với hoạt động thể lực, tránh dẫn tới suy kiệt năng lượng dự trữ và mất khả năng bù chỉnh của cơ thể.

- Các hoạt động của người bệnh cần được thay đổi phù hợp với những hoàn cảnh xung quanh. Không nên làm một việc gì (trí óc hay chân tay) một cách đơn điệu.

- Về tâm lý, cần tránh hết mọi tâm tư lo âu, giận hờn, xao xuyến.

Tóm lại: cần cho cuộc sống lành mạnh về thể chất và tâm hồn, từ đó mỗi người tự xây dựng cho mình một chương trình điều trị thích hợp.

2.3.2. Điều trị:

Tùy theo điều kiện và tình trạng bệnh nhân, có thể tiến hành những biện pháp điều trị chuyên biệt sau:

- Lý liệu pháp:

  + Điều trị bằng khí hậu.

  + Điều trị bằng ánh sáng và chiếu xạ tia X.

  + Điều trị bằng nước và nước nóng.

  + Điều trị bằng bùn.

  + Điều trị bằng thể dục và thể thao.

  + Điều trị bằng phương pháp thở (khí công).

  + Điều trị bằng điện.

- Điều trị bằng các thuốc.

- Điều trị những triệu chứng chủ yếu.

- Chế độ dinh dưỡng.

- Điều trị về thần kinh.

- Tâm lý liệu pháp.

Trên đây là những biện pháp chung cần áp dụng, còn mỗi biện pháp đều có những chỉ định và liệu trình cụ thể của từng chuyên khoa. Thầy thuốc cần lựa chọn, vận dụng thích hợp cho từng người bệnh với những đặc điểm bệnh khác nhau, để phát huy hiệu quả tối ưu của phương pháp điều trị tổng hợp đối với rối loạn trương lực thần kinh thực vật.

3. Rối loạn thần kinh thực vật ngoại vi

Vấn đề nhận định ranh giới giữa rối loạn tuần hoàn ngoại vi do chức năng với tổn thương thực thể có thể rất khó khăn, vì rối loạn tuần hoàn do thần kinh thực vật cũng có thể sẽ dẫn tới những biến đổi thực thể tại các cơ quan trong cơ thể.

3.1. Chứng xanh tím đầu chi (acrocyanosis)

Đây là chứng rối loạn thần kinh thực vật thường gặp, những trường hợp nặng cũng khó chẩn đoán phân biệt với bệnh Raynaud. Ngoài triệu chứng xanh tím ở đầu chi, bệnh nhân không còn cảm giác đau gì đặc biệt, mà chỉ thấy cảm giác sưng phồng. Đây là do rối loạn nội tiết nên phải điều trị bằng các nội tiết tố.

3.2. Chứng đỏ đầu chi (erythromelalgia)

Xuất hiện những cơn giãn mạch máu nên tại các ngón tay riêng lẻ có những mảng da màu đỏ tím. Bệnh nhân có cảm giác đau dữ dội và kéo dài, nên họ thường phải nhúng các ngón tay vào nước lạnh để làm dịu cơn đau. Những biểu hiện tương tự như thế còn có thể gặp trong chứng tăng hồng cầu (polycythemia) và đái tháo đường.

Điều trị: cho các loại thuốc giảm đau. Hiện nay chưa có thuốc điều trị cơ bản mà chỉ giải quyết hậu quả bằng Hydergine mỗi ngày 3 lần x 5 giọt rồi tăng dần lên 3 lần x 15 giọt có thể làm dịu các triệu chứng.

3.3. Bệnh Raynaud

Bệnh được đặc trưng bởi các triệu chứng đau do co thắt mạch tại các động mạch, làm cho màu da biến đổi theo pha co thắt, thường dẫn đến loét các đầu ngón tay.

Điều trị: quan trọng nhất là dùng Hydergine mỗi ngày 3 lần x 5 giọt rồi tăng dần lên 3 lần x 20 giọt với liệu trình hàng tháng tuỳ theo mức độ bệnh.

Trường hợp nặng có thể dùng theo đường tiêm kết hợp với liều mỗi ngày tiêm 2 ml Hydergine trong 2 - 3 tuần. Nếu điều trị bảo tồn không có kết quả thì phải cân nhắc khả năng phẫu thuật cắt bỏ dây thần kinh giao cảm.

3.4. Chứng ngón tay và ngón chân chết (digiti morui)

Biểu hiện chủ yếu của người bệnh là khi gặp lạnh thì các đầu ngón tay hay ngón chân bị lạnh ngắt, tái nhợt như của tử thi. ở đây phương pháp chủ yếu là phòng chống lạnh. Tránh sử dụng nước lạnh đối với chân tay, dùng các bít tất chân và tay ấm.

3.5. Bệnh cứng bì (sclerodermie)

Bệnh cứng bì thuộc loại bệnh tạo keo, những rối loạn về tuần hoàn cũng tương tự như bệnh Raynaud nên hai loại bệnh có thể kết hợp với nhau.

Điều trị: điều trị cơ bản theo hướng đặc hiệu của bệnh tạo keo, ở đây chỉ nói đến điều trị những rối loạn tuần hoàn nặng: có thể tiến hành thủ thuật cắt bỏ dây thần kinh giao cảm trong giai đoạn sớm. Cho Hydergine 3 lần x 20 giọt uống mỗi ngày kết hợp với tiêm tĩnh mạch Priscol, tuy nhiên kết quả điều trị cũng bị hạn chế.

3.6. Phù nề thần kinh mạch (Quincke)

Đặc trưng của chứng phù Quincke là bắt đầu đột ngột phù ở một vùng nào đó trên cơ thể với những biểu hiện thường gặp nhất là ở mi mắt và mặt. Phù xuất hiện nhanh và biến đi cũng không lâu, có tính chất thoảng qua trong thời gian ngắn.

Điều trị: quan trọng nhất là dùng chế độ ăn uống hạn chế muối. Tiêm tĩnh mạch calcium và dùng các loại thuốc kháng histamin (Antistin, Benadryl, Soventol, v.v...).

II. CO GIẬT DO THIẾU OXY

Hệ thần kinh trung ương rất nhạy cảm với sự thiếu cung cấp oxy, tế bào thần kinh chỉ chịu được thiếu oxy dưới 5 phút, nếu quá 5 phút sẽ gây tổn thương não không hồi phục. Vì vậy bất kỳ một nguyên nhân nào gây cản trở sự cung cấp oxy cho cơ thể nói chung và não bộ nói riêng, đều có thể dẫn đến cơn co giật. Cơn co giật xảy ra rất đột ngột làm ngỡ ngàng những người xung

quanh; bệnh nhân hầu như ngừng thở; da và niêm mạc tím tái; rối loạn vận động, phản xạ, cảm giác, thị giác, thính giác...; đồng thời bệnh nhân kích thích vật vã, co giật và dẫn tới mất ý thức; điện não không thấy phức bộ co giật động kinh. Cơn thiếu oxy não cấp tính xảy ra đột ngột và hồi phục trong vài phút.

Lâm sàng thường gặp những rối loạn hô hấp do bệnh lý đường hô hấp gây ra như viêm phế quản - phổi tắc nghẽn, viêm phế quản cấp, viêm phế quản mạn, hen phế quản đợt cấp, phế quản - phế viêm, tâm phế mạn...

Rối loạn hô hấp do chèn ép cấp tính phổi và màng phổi như tràn dịch, tràn khí, tràn máu màng phổi.

Các trường hợp co thắt thanh - khí quản ở trẻ nhỏ do khóc nhiều gây nên thiếu oxy não. Quan sát trẻ thấy da và niêm mạc tím tái, bất động, cánh mũi phập phồng và ngừng thở ngắn. Cơn kéo dài từ 1 - 2 phút, sau đó trẻ hồi phục dần, thở nhanh dần, da và niêm mạc dần dần hồng hào trở lại.

Điều trị cấp cứu: bằng mọi biện pháp phải khai thông đường thở, để bệnh nhân nằm đầu cao 20 - 25°, dùng thuốc giãn cơ phế quản, hút đờm dãi, đưa oxy vào phổi qua bóp bóng hoặc thở máy, nếu cần thiết phải mở khí quản kết hợp với kháng sinh tại chỗ và kháng sinh toàn thân, hút dịch, hút khí màng phổi để giải phóng chèn ép.

III. NGẤT

Ngất do nhiều nguyên nhân gây nên như: bệnh lý tim mạch, rối loạn huyết động, mất nước, mất muối, mất máu, ngất do phản xạ hoặc ngất do hạ huyết áp thế đứng và ngất chưa rõ nguyên nhân.

Vì vậy người thầy thuốc phải khám lâm sàng một cách toàn diện, cần chú ý khám kỹ tim mạch, kết hợp với các biến đổi cận lâm sàng như xét nghiệm máu, ghi điện não, điện tim, siêu âm tim, siêu âm Doppler ngoài sọ, xuyên sọ, PET, SPET, chụp cắt

lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, làm một số nghiệm pháp như: kích thích xoang cảnh, đo huyết áp khi thay đổi tư thế... mới có thể tìm ra được nguyên nhân gây ngất.

- Ngất do bệnh lý tim mạch: tất cả các nguyên nhân làm cho nhịp tim chậm dưới 40 lần/phút hay nhanh hơn 180 lần/phút, hoặc nhịp bóp tống máu không hiệu quả đều gây thiếu oxy não và gây ngất.

Các bệnh tim mạch gây ngất như: block nhĩ - thất, hội chứng Adams - Stoke, block hỗn hợp, nhịp nhanh kịch phát trên thất, rung thất, thiểu năng vành, co thắt động mạch vành, nhồi máu cơ tim, u nhầy nhĩ trái có cuống...

- Rối loạn huyết động do bệnh lý của mạch hay rối loạn đông máu như mất nước, mất máu nhiều, làm giảm lưu lượng tuần hoàn não quá 50% đều có thể dẫn đến ngất vì chuyển hóa của tế bào não luôn luôn hằng định. Khi thay đổi sự cung cấp oxy máu hoặc thiếu một khối lượng máu nhất định nuôi não (do rối loạn nhịp tim hoặc mạch) đều gây nên ngất, vì vậy phải bằng mọi cách để cung cấp đủ máu cho não. Các nguyên nhân như tắc, hẹp động mạch cảnh và động mạch đốt sống - thân nền cũng gây ngất; ngất ở phụ nữ mang thai do nhu cầu sử dụng oxy tăng và cản trở dòng máu về tim do chèn ép của thai nhi; các yếu tố thuận lợi như chấn thương tâm thần và thể xác, đau đớn, đói khát, mệt nhọc, mất nước, mất máu, đứng lâu hoặc thay đổi tư thế đột ngột, kích thích dây X cũng gây nên ngất.

Lâm sàng thường gặp bệnh nhân có các triệu chứng sau: mệt nhọc, hoa mắt, chóng mặt, mặt tái nhợt, chân tay lạnh, nôn hoặc buồn nôn, bệnh nhân có cảm giác trống rỗng trong đầu, ý thức u ám, sau đó ngã vật xuống, co giật hoặc kích thích vật vã, thời gian kéo dài từ 10 - 20 giây.

Về điều trị: nên để bệnh nhân ở tư thế đầu thấp, truyền dịch, điện giải; nếu mất máu nhiều thì phải truyền máu, thở oxy, nâng huyết áp; chú trọng tìm nguyên nhân và điều trị theo nguyên nhân khi đã qua giai đoạn cấp.

- Ngất do hạ huyết áp thế đứng: hay gặp ở bệnh nhân đứng lâu một tư thế hay thay đổi tư thế đột ngột, hoặc người ốm lâu đang ngồi mà đứng dậy đột ngột; nguyên nhân do giảm phản xạ co mạch ngoại vi, giảm sức cản ngoại vi, rối loạn hệ thần kinh tự động gây giảm khối lượng máu lưu hành hoặc gặp ở người có cơ địa huyết áp thấp, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu kéo dài hoặc thuốc hạ huyết áp, thuốc giãn mạch quá liều.

Bệnh nhân có triệu chứng vã mồ hôi lạnh, mặt tái, chân tay lạnh, giảm huyết áp động mạch, giảm thị lực, thính lực và dẫn đến mất ý thức, bệnh nhân ngã xuống, thời gian kéo dài từ 10 - 15 giây, sau đó dần dần hồi phục và không để lại triệu chứng thần kinh khu trú.

Về điều trị, nên để bệnh nhân nằm đầu thấp, chân cao, bệnh nhân sẽ tự hồi phục dần, không nên thay đổi tư thế khi bệnh nhân chưa tỉnh. Nếu bệnh nhân tỉnh, nên để bệnh nhân ở tư thế nằm khoảng 20 - 30 phút. Sau đó làm nghiệm pháp kiểm tra huyết áp: đo huyết áp bệnh nhân ở tư thế nằm, sau đó cho bệnh nhân đứng dậy từ từ, đo huyết áp lại lần 2, nếu huyết áp tâm thu hạ 30 mmHg và huyết áp tâm trương hạ 10 mmHg thì đúng là hạ huyết áp do tư thế đứng. Hiện tượng này được giải thích như sau: khi đứng, lượng máu dồn xuống hai chi dưới nhiều hơn làm giảm khối lượng máu trở về tim, gây giảm cung lượng tim, hạ huyết áp động mạch làm giảm lượng máu cho hệ thống thần kinh trung ương, ảnh hưởng trực tiếp đến trung khu tim mạch, hô hấp, thực vật ở hành não và gây ra hạ huyết áp. Ngoài ra còn gặp hạ huyết áp là một triệu chứng của các bệnh khác như giang mai, rỗng tủy, xơ cứng rải rác, viêm đa dây thần kinh do đái tháo đường, nghiện rượu, Parkinson, bệnh tinh bột, hạ kali máu, hội chứng Dumping, hội chứng Shy - Drager... .

- Ngất do phản xạ: ngất do phản xạ xảy ra bất ngờ ngoài ý muốn. Vùng cổ có xoang cảnh, ở đó có hạch thần kinh tự động thông qua hoạt động của dây X làm chậm nhịp tim. Trong thực nghiệm người ta đã chứng minh: khi kích thích hoặc xoa bóp

vùng xoang cảnh gây tác động đến nhịp đập của tim và dẫn đến ngừng tim. Đây cũng là nghiệm pháp để chẩn đoán phân biệt ngất do phản xạ xoang cảnh hay ngất do các nguyên nhân khác.

Trong thực tế lâm sàng, các yếu tố thuận lợi như cạo mặt, mặc áo cổ chật, đấu võ Karate, Judo, quay cổ mạnh có thể gây phản ứng ngất do xoang cảnh. Những hiện tượng này hay gặp ở nam giới trên 40 tuổi bị tăng huyết áp, vữa xơ động mạch; đồng thời một số thuốc cũng gây ngất do phản xạ như digitalis, morphin... ngoài ra có thể làm nghiệm pháp Valsava hoặc ấn vào hai nhãn cầu gây phản xạ chậm nhịp tim. Trong cấp cứu cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, khi ấn vào hai nhãn cầu thông qua tác động của dây V, kích thích lan tỏa sang dây X làm chậm nhịp tim, chú ý khi làm phải theo dõi điện tim trên monitoring để đề phòng ngừng tim.

- Các nguyên nhân ngất do phản xạ khác như:

+ Ngất do viêm đại tràng mạn có cơn co thắt cấp tính.

+ Ngất do khám xét bằng dụng cụ như soi phế quản, soi ruột, soi ổ bụng, thông tiểu, chọc sống thắt lưng, chọc dịch màng phổi, màng bụng và màng tim.

+ Ngất của người cho máu do giảm khối lượng máu lưu hành cấp thời.

IV. CÁC CƠN THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ

Cơn co giật do thiếu máu não cục bộ cấp tính hoặc mạn tính hay gặp như tắc mạch não, cơn sụp đổ (drop - attack).

Về lâm sàng, trên nền thiểu năng tuần hoàn não trường diễn, bất thần xuất hiện cơn, bệnh nhân quỵ xuống, hoàn toàn mất ý thức. Cơn drop - attack đã được Sheehan Bauer và Meyer (1960) nghiên cứu, phát hiện trong khi tiến hành chụp động mạch sống - nền, bệnh nhân phải ưỡn - xoay cổ quá mức, gây thiếu máu não cục bộ cấp ở tháp hành tủy và chất lưới hành tủy. Nguyên nhân được giải thích như sau: khi gấp cổ, dòng

máu trong động mạch đốt sống bị cản trở bởi hẹp lỗ mỏm ngang hoặc ở vùng bản lề đốt sống kết hợp với vữa xơ động mạch.

Cơn co giật do tắc mạch não thường gặp cục tắc có nguồn gốc từ tim trong bệnh hẹp van hai lá, rung nhĩ hoặc viêm màng trong tim bán cấp. Khi cục máu động từ tâm nhĩ trái xuống tâm thất trái, hay mảnh sùi loét của viêm màng trong tim bán cấp, theo dòng máu vòng đại tuần hoàn đến một động mạch nào đó bị tắc lại, gây thiếu máu cục bộ cấp tính sẽ có triệu chứng co giật.

Khám lâm sàng phải chú ý khám kỹ tim mạch để phát hiện triệu chứng của bệnh hẹp van hai lá như tiếng T1 đanh ở mỏm tim, tiếng T2 tách đôi ở đáy tim, rung tâm trương; siêu âm có hình ảnh đóng vôi van hai lá; điện tim có dày nhĩ trái, rung nhĩ, suy thất phải.

Nếu do viêm màng trong tim bán cấp, nên tìm các triệu chứng sốt kéo dài, khó thở, đau ngực, nhịp tim nhanh; siêu âm tim có cục sùi loét; nên cấy máu sớm và làm kháng sinh đồ để xác định vi khuẩn gây bệnh.

Nếu là cơn thiếu máu não tạm thời hoặc thiếu máu não mạn tính có từng đợt vượng lên thường hay xảy ra cơn sụp đổ: bệnh nhân đột ngột mất ý thức, giảm trương lực cơ, rối loạn vận động, bệnh nhân ngã và xuất hiện cơn co giật. Nguyên nhân do lượng máu giảm đột ngột, nếu kéo dài sẽ dẫn đến hôn mê; yếu tố hỗ trợ xảy ra trước khi ngất hay gặp là: gắng sức về thể lực và tinh thần. Quan sát thấy bệnh nhân vật vã, kích thích, mặt tím tái, rối loạn thần kinh thực vật, tiểu tiện không tự chủ... Khi bệnh nhân phục hồi ý thức, có thể thấy một số triệu chứng như chấn thương ở vùng đầu mặt, cắn phải lưỡi, mạch nhanh, huyết áp hạ. Khám tim phổi, bắt mạch cảnh, khám thần kinh tìm triệu chứng tổn thương thần kinh khu trú kết hợp với các triệu chứng cận lâm sàng như điện tim, điện não, siêu âm tim, kích thích vùng xoang cảnh, siêu âm mạch cảnh đoạn ngoài sọ, đo nhãn áp... mới có thể tìm được nguyên nhân gây co giật.

V. CO GIẬT DO SỐT CAO

Thường hay gặp ở trẻ em từ 6 tháng đến 5 tuổi khi sốt cao 39 - 40°C. Thường xuất hiện cơn co giật, có khi co giật chỉ khu trú ở một chân hoặc một tay hay nửa người. Đó cũng là do cơ địa ở trẻ em có ngưỡng co giật thấp, thường gặp co giật khi sốt cao trở lại. Dùng biện pháp hạ sốt như chườm lạnh và Seduxen uống hoặc tiêm có thể cắt được cơn co giật. Trường hợp xuất hiện cơn co giật mau, bệnh nhi không uống được thì phải dùng Seduxen tiêm bắp hoặc pha dịch truyền tĩnh mạch, có thể vận dụng phác đồ điều trị trạng thái động kinh liên tục để cắt cơn co giật.

Ngoài ra trên lâm sàng còn gặp một số nguyên nhân gây co giật do thời tiết nắng, nóng. Cụ thể như sau:

- Say nóng xảy ra khi nhiệt độ không khí cao, độ ẩm lớn, ít hay không có gió, sự bài tiết và bốc hơi mồ hôi khó khăn sẽ làm cho thân nhiệt tăng dần. Các yếu tố dẫn tới say nóng như lao động chân tay nặng nhọc dưới mùa hè nóng bức, thiếu nước uống, thiếu muối...

Triệu chứng lâm sàng của say nóng mức độ vừa và nhẹ chỉ thấy bệnh nhân mệt mỏi, khó chịu, ù tai, khô miệng, chóng mặt, nhiệt độ cơ thể tăng, rối loạn ý thức mức độ nhẹ, vã mồ hôi, trương lực cơ giảm. Nếu nhiệt độ ngoài trời và thân nhiệt lên tới 40 - 42°C, bệnh nhân có triệu chứng rối loạn tâm thần như ảo giác, mê sảng, co giật, giãy giụa và dẫn tới hôn mê, mạch nhanh, rối loạn huyết áp, nhịp thở nhanh nông, co giật từng nhóm cơ (giật rung hoặc co cứng).

- Say nắng là do tác dụng trực tiếp của tia nắng mặt trời chiếu vào đầu, cổ, gáy hoặc toàn thân.

Lâm sàng: bệnh nhân thấy đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt, rối loạn thị giác, ù tai, buồn nôn, nôn, ý thức lẫn lộn, ảo giác, kích động, mê sảng vật vã, có từng cơn giật cứng, giật rung, rối loạn hô hấp và tim mạch, thân nhiệt 39 - 40°C, rối loạn cơ vòng...

- Điều trị say nóng và say nắng: nhanh chóng đưa bệnh nhân đến nơi thoáng gió; chườm lạnh, chườm đá vào đầu, ngực, thân mình; cho uống nước lạnh; bù dịch và điện giải, trợ tim mạch và hô hấp, chống co giật, an thần; nếu có điều kiện cho thở oxy.

VI. CO GIẬT DO NHIỄM ĐỘC

1. Co giật do chất độc thần kinh

Chất độc thần kinh là các este của acid phosphoric, còn gọi là chất độc lân hữu cơ, đứng đầu trong các chất độc quân sự hiện nay; điển hình là các chất tabun, sarin, soman gây ức chế men cholinesterase, không thủy phân được acetylcholin, gây hưng phấn quá mức hệ thụ cảm cholin ở hệ thần kinh trung ương gây triệu chứng nhiễm độc.

Lâm sàng: nếu bệnh nhân nhiễm độc mức độ nhẹ thấy co đồng tử, rối loạn điều tiết mắt, tức ngực, khó thở, lo lắng, hồi hộp, có lúc như buồn ngủ; nếu nhiễm độc mức độ trung bình và nặng gây co thắt phế quản, thiếu oxy làm cho da và niêm mạc tím tái, tăng tiết mồ hôi, máy cơ, rung cơ, chuyển sang co cứng, co giật từng cơn dẫn đến hôn mê, rối loạn hô hấp, tim mạch, cơ vòng. Bệnh nhân tử vong do liệt trung khu hô hấp và tim mạch.

Điều trị: phải ngăn chặn sự tiếp tục xâm nhập của chất độc vào cơ thể và nhanh chóng loại bỏ nếu bị bám trên da, niêm mạc, quần áo; điều trị chống độc đặc hiệu theo cơ số trang bị phòng độc; điều trị triệu chứng chú ý hồi phục rối loạn tim mạch, hô hấp và chống co giật.

2. Nhiễm độc khí nổ

Khí nổ gồm các chất như CO_2, nitro, CO, trong đó CO chiếm tỷ lệ cao nhất (từ 35 - 50%).

3. Nhiễm độc khí CO

Khí CO có ái tính với hemoglobin gấp 25 lần so với oxy để tạo thành HbCO, làm mất khả năng vận chuyển oxy của hồng cầu đến tế bào.

Lâm sàng: nếu bệnh nhân nhiễm độc mức độ nhẹ và vừa thấy các triệu chứng như đau đầu, kích thích nhẹ, chóng mặt, khó thở, mỏi cơ, đôi khi co giật. Nếu nhiễm độc mức độ nặng, bệnh nhân khó thở nhanh, nông, đau đầu, nôn, mỏi yếu cơ, xuất hiện cơn co giật là chính, rối loạn ý thức, rối loạn tim mạch, đồng tử giãn... Chú ý khi nhiễm độc CO, màu da thường đỏ tươi, ít khi tím tái, hay gặp ở môi trường cháy nổ, bắn pháo.

4. Nhiễm độc khí nitro (NO, NO_2)

Hay gặp trong tổng hợp acid nitric trong công nghiệp và trong tự nhiên, cháy nổ TNT gây độc qua đường hô hấp như viêm phế quản, viêm phổi, giãn mạch, hạ huyết áp và tạo methemoglobin gây giảm khả năng vận chuyển oxy.

Lâm sàng: nếu nhiễm độc mức độ nhẹ và vừa chỉ thấy triệu chứng thần kinh như kích thích, vật vã, viêm đường hô hấp, tức ngực khó thở, nhức đầu choáng váng. Nếu nhiễm độc mức độ nặng thấy đau đầu mệt mỏi tăng lên, sợ hãi và vã mồ hôi, chân tay lạnh, kích thích co giật, hôn mê và trụy tim mạch.

Điều trị: nhanh chóng đưa bệnh nhân ra khỏi vùng nhiễm độc, thoáng khí, cho ngửi thuốc chống khói, hô hấp hỗ trợ, thở oxy, chống suy tim mạch - hô hấp, chống co giật bằng Seduxen.

5. Nhiễm độc acid cyanhydric (HCN)

HCN là loại chất độc quân sự có khả năng gây nhiễm độc nhanh; ngoài ra HCN còn gặp trong sắn tươi, măng, hạt mơ, hạt đào hoặc trong công nghiệp điện phân, mạ vàng bạc, sản xuất thuốc diệt côn trùng.

HCN ức chế quá trình hô hấp tế bào để tạo năng lượng và nước, gây nhiễm độc tối cấp. Khi một lượng lớn HCN vào cơ thể qua đường hô hấp, bệnh nhân ngã vật xuống, rối loạn ý thức, co giật, ngừng thở, ngừng tim và tử vong sau vài phút. Nhiễm độc nặng thường qua 4 giai đoạn: kích thích, khó thở, co giật và liệt cơ vận động hô hấp. Bệnh nhân có cơn co giật, rối loạn ý thức, rối loạn hô hấp, nước bọt chảy ra đầy miệng, đồng tử giãn, mạch nhanh, huyết áp hạ, da vẫn hồng. Nếu được cấp cứu kịp thời, bệnh nhân có thể qua khỏi. Chú ý trong nhiễm độc HCN, hơi thở có mùi hạnh nhân.

Cấp cứu: đưa bệnh nhân ra khỏi vùng nhiễm độc, thoáng khí, tẩy độc ở da, gây nôn đường tiêu hóa, thông khí, hút đờm dãi, chống co thắt phế quản, thở máy, thuốc chống co giật (amobarbital, Valium, Seduxen...)

Bảng 1. *Thuốc và các chất khác có thể gây co giật*

Nhóm thuốc	Thuốc
1. Chống vi khuẩn/ chống siêu vi khuẩn	β - Lactam và thành phần liên quan Quinolone Acyclovir Isoniazid Ganciclovir
2. Gây mê và giảm đau	Meperidine Tramadol Localanesthetics Class IB agents
3. Thuốc điều hòa miễn dịch	Cyclosporine OKT3 (monoclo nalantibodies tocells) Tucrolimus (FK - 506) Interferons

4. Hướng thần	Chống trầm cảm Chống loạn thần Lithium
5. Chất cản quang chụp X quang	
6. Theophylin	
7. Thuốc an thần gây ngủ khi thôi dùng	Rượu Barbiturates Benzodiazepines
8. Thuốc lạm dụng	Amphetamin Cocain Phecyclidin Methylphenidat Flomazenil (ở những bệnh nhân bị phụ thuộc benzodiazepin)

VII. CO GIẬT DO RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

Cơn co giật kiểu động kinh có thể gặp trong một số trường hợp: hạ natri máu, ngộ độc nước, nhiễm độc thyroxin, bệnh não tăng huyết áp, porphyrin niệu, hạ đường máu, tăng đường máu, thiếu hụt pyridoxin, tiểu tiện ra acid argininsuccinic, phenylceton niệu, hạ calci máu.

1. Cơn hạ đường máu

Hạ đường máu có thể do tăng insulin chức năng hoặc do bệnh lý tuyến tụy.

Trong nghiệm pháp chóang insulin điều trị bệnh tậm thần, hoặc trong trường hợp đói lả, đường máu hạ gây nên cơn co giật toàn thể hoặc ngất lịm.

Trên điện não đồ có thể thấy giảm biên độ sóng điện não, hoàn toàn không có sóng chậm khu trú. Song xét nghiệm máu phát hiện rõ glucose máu giảm đáng kể (glucose máu bình thường: 4,4 – 6,1 mmol/l (theo phương pháp Folin – Wu và đơn vị S.I.)).

Xử lý bằng tiêm thanh huyết ngọt ưu trương hoặc cho người bệnh uống nước đường.

2. Cơn hạ calci máu

Do suy chức năng tuyến cận giáp, không đủ tiết hormon đưa đến hậu quả hạ calci máu.

Nguyên nhân do phẫu thuật tuyến giáp hay gặp nhất, sau đó là phẫu thuật cắt bỏ khối u tuyến cận giáp, hay điều trị tuyến giáp bằng liều lớn iod phóng xạ, suy chức năng cận giáp tạm thời sau đẻ, ăn nhiều sữa bò có chứa nhiều phosphat.

Calci máu giảm là nguyên nhân tăng hưng phấn hệ thần kinh cơ, lâm sàng biểu hiện bằng các cơn co giật têtani: đầu ngón chân tay có cảm giác tê buồn như kiến bò, chuột rút, máy cơ, giật cơ ở mu tay làm cho bàn tay run run co quắp lại giống như bàn tay của bác sĩ, hộ sinh sắp sửa thăm tử cung, gọi là dấu hiệu "bàn tay đỡ đẻ". Ở trẻ em hay gặp bàn chân co quắp, các ngón chân cũng co như bàn tay, trẻ thường kêu la đau đớn, cơn kéo dài từ 5 - 30 phút.

Khám dấu hiệu Chwostek: do tăng hưng phấn các sợi vận động của dây thần kinh số VII nên khi gõ ngón tay hay búa phản xạ vào vùng gò má thấy hiện tượng co cơ bám da mặt cùng bên.

Dấu hiệu Trousseau: dùng huyết áp có dây cuốn trên nếp gấp khuỷu tay, bơm hơi tới số huyết áp trên 200 mmHg để trong vòng 2 - 3 phút sẽ xuất hiện dấu hiệu bàn tay đỡ đẻ.

Xét nghiệm máu, nồng độ calci máu giảm 5 - 7 mg%, phosphat huyết tăng 8 - 10 mg%.

Điều trị cấp cứu: tiêm ngay calci clorua 0,5g × 1 - 2 ống tĩnh mạch chậm, sau vài phút sẽ hết cơn. Sau đó cho uống calci gluconat, calci lactat... và cho vitamin D để kích thích hấp thụ calci, ổn định nồng độ calci máu.

VIII. CO GIẬT TRONG BỆNH NỘI TIẾT

Có thể gặp các cơn co giật trong một số bệnh nội tiết như: bệnh Addison, chứng phù niêm (myxoedema), hội chứng Conn, bệnh suy toàn tuyến yên (panhypopituitarisme)... Đặc điểm lâm sàng là cơn co giật toàn thân kiểu động kinh kèm theo tăng trương lực cơ toàn thân.

IX.CÁC CƠN CO GIẬT DO BỆNH NHIỄM KHUẨN VÀ KÝ SINH TRÙNG

1. Viêm não Nhật Bản

Bệnh có ổ dịch thiên nhiên ở các loài thú, chim, lợn.

Ở Việt Nam tìm thấy ở lợn và chim liếu điếu.

Dịch hay xảy ra vào mùa hè (mùa vải chín).

- *Khởi phát:* sốt cao đột ngột 39 - 40°C, đau đầu, đau bụng, nôn, hội chứng màng não và rối loạn ý thức.

- *Toàn phát:*

+ Bệnh nhân kích thích, u ám và dần dần đi vào hôn mê.

+ Rối loạn thần kinh thực vật, vã mồ hôi, rối loạn hô hấp, ùn tắc đờm dãi.

+ Có triệu chứng tổn thương não chung và triệu chứng thần kinh khu trú.

+ Co giật, tăng trương lực cơ lan tràn kiểu ngoại tháp.

- *Giai đoạn lui bệnh* với những biến chứng và di chứng thần kinh, tâm thần từ ngày thứ 7 - 8 trở đi.

- *Điều trị:*

+ Chống phù nề não, lợi tiểu.

+ An thần, cắt cơn co giật bằng Gardenan, Seduxen.

+ Ăn qua sonde hoặc tiêm bắp, tĩnh mạch.

+ Dùng corticoid liều 1 - 2 mg/kg thể trọng.

2. Co giật do uốn ván

Uốn ván do trực khuẩn Clostridium têtani và ngoại độc tố hướng thần kinh gây ra.

- *Nguồn lây:* do vết thương da và niêm mạc bị nhiễm nha bào uốn ván có trong đất, phân, vết thương người bệnh.

Độc tố uốn ván xâm nhập vào hệ thần kinh bằng hai con đường: đường thần kinh hướng tâm và đường máu. Độc tố gắn vào các tế bào thần kinh ở trung khu vận động, tổ chức lưới cầu hành não và tủy sống, độc tố tác động tới synap thần kinh - cơ, ngăn cản giải phóng các chất trung gian hóa học, làm giảm hoạt động của neuron vận động và gây co cứng cơ. Do vậy mỗi một kích thích ngoại, nội sinh sẽ xuất hiện các cơn giật cứng.

- *Lâm sàng:*

+ Đau nhức vết thương, giật cục bộ quanh vết thương.

+ Cứng hàm, lo âu, mất ngủ, đau cơ toàn thân, cứng gáy, nhịp tim nhanh.

+ Có các cơn co cứng toàn thân, lưng ưỡn cong mỗi khi có kích thích như tiếng động, ánh sáng, khám xét, tiêm chích, hút đờm dãi...; một ngày có thể tới hàng trăm cơn, thời gian một cơn từ vài giây đến vài phút. Bệnh nhân tím tái, vã mồ hôi, lo âu, sợ hãi và rối loạn thần kinh thực vật.

- *Điều trị:*

+ Chống co cứng và giật cứng tốt nhất bằng Seduxen, liều 24 giờ từ 1 - 10 mg/kg thể trọng, chia đều trong ngày tuỳ mức độ

bệnh và đáp ứng của bệnh nhân. Xen kẽ với liều Seduxen thường dùng hỗn hợp liệt thần kinh (cocktaillitique).

+ Trung hòa độc tố uốn ván.

+ Xử lý vết thương đường vào của vi khuẩn (nếu có).

+ Chống suy hô hấp, tim mạch, bù nước - điện giải, chống bội nhiễm.

3. Co giật do sốt rét ác tính thể não

Sốt rét do ký sinh trùng sốt rét gây nên, được muỗi Anopheles truyền từ người bệnh sang người lành với đặc điểm lâm sàng: sốt thành cơn có chu kỳ với 3 giai đoạn (rét, nóng, vã mồ hôi), thiếu máu và lách to. Biến chứng vào não gọi là sốt rét ác tính thể não, gặp khoảng 0,2 - 2,3% số người bị sốt rét. Tỷ lệ tử vong khoảng 10%.

Giải phẫu thi thể thấy não phù nề, có đốm xuất huyết ở màng não, não, tim, thận; mạch máu màng não sung huyết, mao mạch thường bị tắc nghẽn do hồng cầu nhiễm ký sinh trùng kết dính vào nội mạc.

- *Lâm sàng:* khởi phát đột ngột, bệnh nhân đang lao động, sinh hoạt gần như bình thường, đột nhiên ngã lăn ra, vật vã, ú ớ, mê man, có thể kèm theo các cơn co giật kiểu động kinh cục bộ hay toàn thân, mỗi cơn kéo dài 1 - 2 phút. Bệnh nhân có triệu chứng rối loạn tâm thần như thờ ơ, lãnh đạm, u ám hay kích thích vật vã, nói lảm nhảm, đi lại lung tung, rối loạn ý thức, rối loạn hô hấp, tuần hoàn, lách to, gan to.

- *Xét nghiệm máu:* hồng cầu giảm, ký sinh trùng sốt rét hay gặp P. Falciparum.

- *Điều trị:* phát hiện sớm và cấp cứu ngay tại tuyến cơ sở, điều trị theo phác đồ cấp cứu sốt rét ác tính. Chú ý hồi sức cấp cứu về tim mạch, hô hấp và hạ sốt.

Chống co giật bằng Gardenan, diazepam hoặc thiopentan, chú ý chống suy hô hấp.

X. CƠN CO GIẬT DO RỐI LOẠN PHÂN LY (HYSTERIA)

Các cơn rối loạn phân ly thường gặp ở người trẻ, đặc biệt ở nữ nhiều hơn nam và những người có loại hình thần kinh "nghệ sỹ", có nhân cách dễ ám thị.

Cơn co giật phân ly xảy ra như là có chuẩn bị trước nên ít khi gây chấn thương mạnh, không mất ý thức, sắc mặt bình thường. Bệnh nhân vẫn có thể hiểu được lời nói của mọi người xung quanh, sau cơn có thể mô tả lại.

Thời gian co giật kéo dài từ vài phút đến vài chục phút hoặc hàng giờ, càng đông người đến chứng kiến càng co giật mạnh và thời gian kéo dài càng lâu, người ta gọi là cơn "biểu diễn", bệnh nhân giãy đạp lung tung.

Cơn lâm sàng điển hình: bệnh nhân ưỡn cong người, mặt đỏ, mắt lim dim hoặc chớp chớp, chân tay giãy đạp lung tung không có chu kỳ, không rõ giai đoạn, không đái ra quần, không cắn phải môi, lưỡi, vén mi mắt thấy nhãn cầu trôi ngược lên phía trên. Khám không có triệu chứng thần kinh khu trú, phản xạ gân xương nhạy, không có phản xạ bệnh lý bó tháp.

Ghi điện não ngay sau cơn không thấy phức bộ co giật. Đây là điểm khác biệt với cơn động kinh.

Điều trị: chủ yếu là ám thị, lời nói, động tác của người thầy thuốc phải dứt khóat, nghiêm túc, nên có người cùng hợp tác làm ám thị.

XI. HỘI CHỨNG CƯỚP MÁU ĐỘNG MẠCH DƯỚI ĐÒN

Nguyên nhân do hẹp khít một động mạch dưới đòn ở đoạn gần gốc, gây nên rối loạn huyết động nghiêm trọng ở vùng hạ lưu của điểm tắc động mạch dưới đòn, tạo thành chức năng của

một cái bơm và gây nên đảo ngược dòng máu do hút máu từ động mạch sống - nền cùng bên, hình thành một bảng lâm sàng rất đa dạng với các triệu chứng của thân não, não sau và rối loạn tuần hoàn chi trên.

- *Triệu chứng thần kinh:*

Nổi bật là các dấu hiệu thoảng qua của thiểu năng tuần hoàn não hệ sống nền: rối loạn ý thức tạm thời, chóng mặt, thất điều, nhìn đôi, rối loạn thị lực (mù kiểu vỏ não, giảm thị lực cấp tính, bán manh phía cùng bên), rối loạn vận ngôn, dị cảm nửa người, cơn sụp đổ (drop – attack - với các triệu chứng như bệnh nhân đang đứng hay đang đi, đột ngột khụy hai đầu gối ngã xuống nhưng lại đứng dậy được ngay, không mất ý thức) .

- *Triệu chứng ở cánh tay:*

Xảy ra khoảng 50% trường hợp, xuất hiện rối loạn cảm giác, đặc biệt ở bàn tay và những ngón tay phía bên động mạch bị tắc hẹp, có hội chứng Raynaud. Chi trên yếu đi rất nhanh, xanh xao và lạnh như ướp đá. Mạch quay nhỏ khó bắt, huyết áp giảm dần. Nghe ở cổ và hõm trên đòn là rất cần thiết, sẽ phát hiện thấy tiếng thổi tâm thu do hẹp khít động mạch dưới đòn. Siêu âm Doppler động mạch dưới đòn ở chỗ tổn thương sẽ thấy hẹp lỗ ra; đồ thị động mạch đốt sống có dạng áp lực thấp cùng kiểu với đồ thị Doppler của động mạch dưới đòn ở đoạn sau chỗ hẹp.

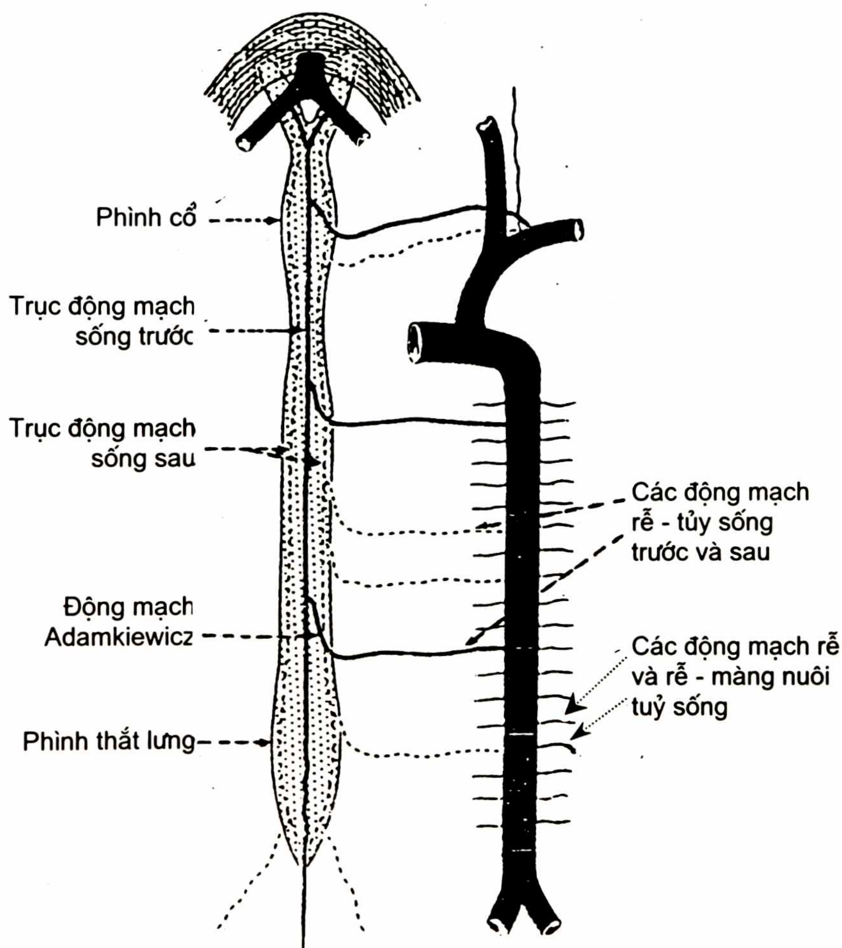
- *Biện pháp điều trị* duy nhất là chỉ định phẫu thuật nhằm khôi phục lại sự lưu thông dòng máu tuần hoàn của động mạch dưới đòn.

XII.CƠN THẦN KINH DO THIẾU MÁU TỦY SỐNG

1. Sự phân bố mạch máu tủy sống

Sự phân bố động mạch nuôi dưỡng tủy sống thông qua các động mạch rễ. Ở vùng cổ, những động mạch rễ tách ra từ đoạn cổ của động mạch đốt sống. Ở vùng chuyển tiếp cổ - ngực, phần lớn

chúng tách ra từ thân động mạch sườn cổ. Ở vùng ngực và thắt lưng, chúng tách ra từ thân động mạch sườn cổ. Ở vùng ngực và thắt lưng chúng tách ra từ động mạch chủ. Ở vùng cùng, những động mạch rễ lại đi từ các mạch của các động mạch chậu.



Hình 2. Sơ đồ hệ động mạch của tủy sống

Vì các động mạch rễ, kể cả đằng trước và đằng sau đều đi đôi với rễ tủy sống nên có động mạch rễ trước và động mạch rễ sau.

Số lượng của các động mạch rễ trước ở người lớn biến động mạnh từ 5 - 10, mà trong đó kể cả mức của độ cao đường đi vào cũng luôn luôn thay đổi. Động mạch rễ trước lớn nhất được gọi tên tác giả đầu tiên mô tả là Adamkiewicz, chạy kèm một trong những rễ từ D_9 - L_2. Những động mạch rễ trước tiếp nối với động mạch tủy sống trước đơn độc.

Các động mạch rễ sau chạy tới mặt bên - sau của tủy sống và tiếp thông với động mạch tủy sau cùng bên. Số lượng của động mạch rễ sau cũng biến động vào khoảng từ 10 - 23.

Như vậy tủy sống được bảo đảm nuôi dưỡng bởi 3 động mạch dọc. Hệ động mạch tủy trước nằm ở mặt trước của tủy cổ có thiết diện lớn nhất, chạy trên mặt rãnh trước của tủy sống tới tận vùng tủy cùng. Động mạch tủy trước này bắt nguồn từ sự hợp nhất của hai nhánh tách ra từ hai động mạch sống. Ngoài ra, tủy sống còn được cung cấp thêm máu bởi những động mạch rễ trước.

Phía sau của tủy sống được bảo đảm cung cấp máu bởi hai hệ động mạch tủy sau. Các động mạch tủy trước và tủy sau nối thông với nhau bằng các động mạch vòng (Aa. circumferentes), hình thành một mạng mạch máu áp sát màng mềm tủy sống.

Việc nuôi dưỡng của phần trước và phần trung tâm của thiết diện tủy được bảo đảm qua hệ động mạch ở vùng mép trước và rãnh của tủy sống gọi là những động mạch rãnh - mép (Aa. sulcocommissurales). Những động mạch này phân bố dày đặc chạy vào sâu trong rãnh trước và tủy sống mà phần lớn xuyên rẽ xen nhau sang phải hoặc sang trái. Chúng phân bố nuôi dưỡng cho sừng trước và rễ trước. Phần 1/3 sau (phía lưng) của thiết diện tủy, tức là những rễ sau và những bó, cột sau, được nuôi dưỡng bởi động mạch tủy sau, trong khi phần lớn của chất trắng lại được nuôi dưỡng bằng mạng lưới của những động mạch vòng.

Theo những công trình nghiên cứu mới, hướng chảy của dòng máu trong động mạch tủy trước không đồng nhất. Dòng máu chảy có thể theo hướng lên trên (phía đầu) và cả theo hướng xuống dưới (phía chân) nên trong tủy sống có nhiều đơn vị dòng chảy xiên qua, không có ranh giới nhất định, nhiều dạng và chồng chéo lên nhau. Thường hay xảy ra trường hợp thiếu một động mạch rễ thì vùng phân bố đó được bù đầy đủ bởi hai động mạch rễ giáp ranh. Nếu tình trạng đó không được khắc phục, sẽ xuất hiện thiếu máu tại vùng phân bố của động mạch rễ đã bị mất. Trong hoàn cảnh xuất hiện cơn rối loạn huyết động chung, ngược lại thường thấy biểu hiện thiếu máu trước hết ở vùng ranh giới giữa hai động mạch rễ. Dòng chảy tĩnh mạch xuất phát của các mạch đi ra từ thiết diện tủy sống được dẫn theo các hệ thống tĩnh mạch nối dọc nằm ở bề mặt tủy sống và được nối thông nhau bằng những cầu mạch máu.

Những tĩnh mạch nối dọc quan trọng nhất là:

+ Tĩnh mạch tủy giữa trước (V. spinalis mediana ant) ở mặt trước của tủy sống, giáp ranh trực tiếp với động mạch tủy trước.

+ Những tĩnh mạch trước - bên và những tĩnh mạch sau - bên ở cạnh hoặc giữa các rễ trước hoặc các rễ sau, tĩnh mạch tủy giữa - sau ở đoạn sau của đường giữa thiết diện tủy.

Các chuỗi tĩnh mạch tủy trước và sau nối với các tĩnh mạch nội sọ ở vùng hành tủy và đổ vào xoang đá dưới (sinus pétreux inf) và xoang hang.

Dòng máu - xuất phát đi ra từ những tĩnh mạch nối dọc này của tủy sống chảy qua một số lượng rất khác nhau của tĩnh mạch rễ trước và rễ sau, mà phần lớn chúng thường đi qua màng tủy cùng với một rễ thần kinh. Các tĩnh mạch ngoài màng tủy này có các van đưa máu đổ vào đám rối tĩnh mạch đốt sống trong, đám rối này lại có sự tiếp nối với đám rối tĩnh mạch đốt sống ngoài, cũng như với hai hệ tĩnh mạch - xuất phát trong hộp sọ. Cuối cùng dòng máu được chảy qua các tĩnh mạch đốt sống, liên sườn, thắt lưng và đám rối cùng đổ về tĩnh mạch chủ trên và chủ dưới.

2. Các bệnh thiếu máu tủy sống

2.1. Bệnh căn và bệnh sinh

Thiểu năng tuần hoàn tủy sống do hệ động mạch có thể do bệnh nguyên phát của mạch, và cũng có thể do chèn ép mạch gây ra.

Trong các bệnh nguyên phát của mạch, phải tính tới hàng đầu là xơ cứng động mạch, trong đó vị trí tắc mạch có thể nằm trong hoặc ngoài tủy sống.

Như vậy các nhồi máu tủy thường là hậu quả của xơ vữa động mạch chủ, các động mạch liên sườn hoặc của phình động mạch chủ.

Nhuyễn tủy do tắc khí sau chụp động mạch chủ, và các phẫu thuật động mạch chủ cũng là vấn đề thường gặp trong lâm sàng.

Xơ cứng động mạch, những biến đổi viêm nhiễm (giang mai, viêm động mạch chủ thể hạt) của các động mạch nội tủy cũng có thể là nguyên nhân của thiểu năng tuần hoàn tủy. Trong những trường hợp này, chụp X quang tủy có thể phát hiện được những tổn thương mạch máu, một nguyên nhân dẫn đến bệnh tủy tiến triển.

Sự chèn ép các động mạch rễ có thể thấy trong thóat vị đĩa đệm. Ngoài ra hẹp ống sống do gai xương, gù kết hợp lệch - vẹo cột sống và các u nội tủy có thể gây nên các triệu chứng tủy do nguyên nhân mạch máu, do cơ chế chèn ép hoặc do gấp khúc mạch máu. Ở đây, có thể phân biệt được đoạn tủy do tổn thương mạch máu với đoạn tủy do chèn ép trực tiếp. Những biểu hiện của sự thiếu máu ở vùng ranh giới của hai động mạch rễ là yếu tố quan trọng để giải thích sự khác biệt này.

2.2. Giải phẫu bệnh lý

Các hoại tử của tủy sống do thiếu máu có những mức độ rộng khác nhau.

Bên cạnh nhuyễn tủy hoàn toàn mặt ngang tủy sống, người ta cũng thấy cả hoại tử từng phần của nó, chủ yếu ở chất xám. Thường thấy xuất hiện ở khu vực nuôi dưỡng bởi động mạch tủy trước một vùng nhuyễn tủy (myélomalacie) điển hình.

Nhuyễn tủy phần lớn thường không dừng lại ở mức độ thiết diện tủy, mà lan lấn tới nhiều đoạn tủy. Trong giai đoạn muộn, người ta còn tìm thấy ở đó những biến đổi thoái hóa các cột của tủy sống.

2.3. Lâm sàng của hội chứng thiếu máu tủy sống

Cũng giống như cơn thiếu máu não, người ta phân biệt thiếu máu tủy sống tạm thời và thiếu máu vĩnh viễn.

2.3.1. Bệnh thiếu máu tủy sống tạm thời:

Người ta phân biệt khập khễnh gián cách tủy sống (claudicatio intermittens spinalis) với khập khễnh gián cách đuôi ngựa (claudicatio intermittens der cauda equina).

Trường hợp khập khễnh gián cách tủy sống chỉ xuất hiện sau tác động của áp lực trọng tải hội chứng liệt nhẹ hai chân theo kiểu liệt cứng, mà phần lớn có một bên chân liệt rõ hơn, đặc biệt là sau thời gian nghỉ yên tĩnh thì liệt hai chân lại biến mất.

Bệnh nhân cảm thấy rõ là sau khi cột sống chịu đựng trọng tải một cảm giác nặng chân thực sự, đôi khi kèm thêm cảm giác tê bì hoặc đau. Trong lúc này, nếu khám xét kỹ sẽ phát hiện được ở hai chân có tình trạng co cứng, phản xạ gân xương tăng so với chi trên, và thường thường thấy cả dấu hiệu Babinski, có khi xuất hiện đái không kìm lại được (đái dầm), cảm giác sâu ở phần lớn trường hợp còn nguyên vẹn. Thông thường trong một thời gian ngắn sẽ dẫn tới một bệnh cảnh mang tính chất thường xuyên.

Trường hợp khập khễnh gián cách đuôi ngựa, bảng lâm sàng được biểu hiện bằng những cảm giác sai, phụ thuộc theo

trọng tải của cột sống như cảm giác tê bì, lạnh, cháy hoặc đau ở hai chân. Khám cảm giác thấy những biểu hiện tăng cảm (hyperesthésie) và đau ở những đoạn tương ứng. Hiếm thấy có rối loạn vận động, phù hợp với tổn thương ở vùng neuron vận động thứ hai, xuất hiện giảm và mất phản xạ và không bao giờ có dấu hiệu bó tháp. Ngược lại với các loại khập khễnh gián cách khác của chân, ở đây mạch chân phần lớn còn sờ thấy.

2.3.2. Hội chứng thiếu máu tủy sống vĩnh viễn (nhuyễn tủy):

Những tổn thương tủy sống do thiếu máu vĩnh viễn được biểu hiện bằng 3 hội chứng đặc trưng:

+ Hội chứng cắt ngang tủy hoàn toàn.

+ Hội chứng của động mạch tủy trước.

+ Hội chứng động mạch tủy sau.

a. Nhuyễn tủy ngang hoàn toàn: thường hay phát triển sau khập khễnh gián cách tủy sống hoặc không có dấu hiệu báo trước. Nó bắt đầu phần lớn bằng đau lưng đột ngột ở đoạn tương ứng với mức của tổn thương và lan xuyên theo rễ. Đồng thời xuất hiện trước tiên liệt mềm hai chân (liệt nhẹ hoặc liệt hẳn hai chân). Hoặc nếu tổn thương ở vùng cổ cũng xuất hiện bại hoặc liệt tứ chi, kèm theo mất phản xạ gân xương. Muộn hơn sẽ xuất hiện liệt cứng với những dấu hiệu tháp dương tính ở dưới vùng tổn thương, trong khi các cơ được chi phối trực tiếp bởi các đoạn tủy nhuyễn bị teo đi và mất phản xạ. Từ khu vực bị tổn thương trở xuống có biểu hiện mất đau và mất cảm giác hoàn toàn, đôi khi ở sát phía trên tổn thương đó lại có tăng cảm giác đau.

Trên lâm sàng, sau khi đã xác định được giới hạn của những rối loạn cảm giác và giảm sút vận động, thì ở tủy sống những ổ hoại tử thực sự đã lan rộng tới nhiều đoạn khác và không phải ở tất cả các đoạn nào vùng hoại tử cũng xâm chiếm hoàn toàn cả mặt cắt ngang của tủy. Do hậu quả của sự suy sụp

phó giao cảm nên xuất hiện những rối loạn điều chỉnh bàng quang và trực tràng. Phần lớn trường hợp lúc đầu bị ứ niệu và sau đó là đái không kìm được (đái dầm). Thường hay kèm theo cả triệu chứng cương đau dương vật (priatpismus).

Trong những trường hợp tổn thương vùng tủy cổ và tủy ngực, còn xuất hiện thêm suy sụp giao cảm, biểu hiện bằng rối loạn điều chỉnh tư thế đứng và thiếu điều hòa thân nhiệt. Cũng có thể có những biến chứng về tim và phổi do rối loạn thần kinh thực vật.

Ở những phần cơ thể bị mất sự chi phối thần kinh về vận động và cảm giác, sẽ xuất hiện nhanh những rối loạn dinh dưỡng và cuối cùng dẫn đến loét mục.

b. Hội chứng động mạch tủy trước: cũng thường xuất hiện đột ngột tùy theo mức, chiều cao của tổn thương mà bệnh nhân bị đột nhiên đau và liệt hai chân hoặc liệt tứ chi; đồng thời xuất hiện những rối loạn cảm giác về nóng, lạnh và đau ở các đoạn tủy tương ứng và phía dưới đó. Trái ngược với hội chứng tủy ngang hoàn toàn là ở những cảm giác về xúc giác và vận động không hoặc chỉ rất ít bị rối loạn. Teo cơ chỉ thấy ở các đoạn mà có hoại tử các tế bào sừng trước.

Liệt trong hội chứng của động mạch tủy trước phần lớn bắt đầu bằng kiểu liệt nhẽo. Nếu phát triển nhanh tới liệt cứng, đó là một dấu hiệu của tiên lượng tốt. Trong hội chứng này cũng cần lưu ý tới những triệu chứng thần kinh thực vật kèm theo.

c. Hội chứng của động mạch tủy sau: chỉ gặp hết sức hãn hữu. Lâm sàng có đặc điểm là suy sụp chức năng của cột sau tủy sống, thể hiện bằng những rối loạn xúc giác, rối loạn cảm giác sâu.

Ngoài ra cũng thường thấy cả những rối loạn chức năng nhẹ của cột sau bên của tủy sống, tức là đường dẫn truyền bó tháp.

2.4. Tiên lượng và tiến triển của các bệnh thiếu máu tủy sống

Tiên lượng và tiến triển của bệnh này phụ thuộc vào mức độ của sự thiếu máu cục bộ, độ rộng của thiếu máu trong thiết diện ngang hoặc trong dọc chiều dài của tủy sống. Nhuyễn tủy ngang hoàn toàn đương nhiên có tiên lượng xấu.

Nhuyễn tủy từng phần, ngược lại có thể phục hồi chức năng tốt nhưng thường phải trải qua một thời gian điều trị tích cực và dài ngày.

Mối đe dọa nguy hiểm cho bệnh nhân là những biến chứng như viêm bàng quang, viêm bể thận - thận ngược dòng, loét mục, co cứng khớp thứ phát.

Trong hội chứng tủy ngang vùng tủy ngực và cổ, mặc dù hội chứng liệt vẫn tồn tại và kéo dài nhưng vẫn có khả năng hình thành hoạt động tự động của bàng quang.

2.5. Chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt các bệnh tủy sống

Trên lâm sàng, thường hay gặp khó khăn để phân biệt một cách chắc chắn, giữa nhuyễn tủy sống với chảy máu tủy sống (hématomyélie) và viêm tủy ngang, vì đôi khi trong dịch não - tủy của nhuyễn tủy cũng có tăng lympho bào.

Những u tủy sống được phân biệt phần lớn bởi quá trình tiến triển bệnh kéo dài của những triệu chứng lâm sàng. Chỉ có trường hợp u tủy sống cỡ lớn, người ta mới thấy xuất hiện nghẽn tắc dịch não - tủy và nghiệm pháp Queeckenstedt dương tính điển hình. Tất nhiên chỉ có chụp tủy sống mới có khả năng phân biệt được rõ ràng những quá trình bệnh lý trên.

Hình ảnh trên phim X quang chụp tủy sống cũng còn giúp cho chẩn đoán phân biệt với viêm màng nhện tủy và bọc máu ngoài màng cứng tủy sống.

Quá trình phá hủy đốt sống có thể gây nên chèn ép tủy, có thể phát hiện được bằng chụp X quang thường. Cần đặt vấn đề

chẩn đoán phân biệt với những bệnh của những bó, những cột của cấu trúc tủy sống mà ở người già thường hay gặp nhiều hơn là nhuyễn tủy. Hiện nay chụp cắt lớp vi tính (CT. Scan) và chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) có khả năng chẩn đoán phân biệt tốt nhất các bệnh tủy sống.

Cũng cần phân biệt với trạng thái kém hấp thu vitamin B_{12} được xác định bằng Schilling test.

Cần lưu ý tới chẩn đoán phân biệt nhuyễn tủy sống với trường hợp tắc ở chạc đôi động mạch chủ, nhưng không phải khó khăn lắm. Đặc điểm của trạng thái bệnh này có một vài triệu chứng nổi bật là không có mạch (mạch không bắt được), triệu chứng lạnh và có đường vân (marburê) ở hai chân, mà trong nhuyễn tủy sống do thiếu máu đơn độc không bao giờ có.

2.6. Điều trị các bệnh thiếu máu tủy sống

Về nguyên tắc điều trị đối với thiếu máu tủy sống cũng giống như cơn thiếu máu não. Nếu không thì cho điều trị tiếp theo như tất cả những hội chứng tủy ngang cấp. Ở đây chỉ nêu lên những biện pháp điều trị quan trọng đầu tiên, còn không đi sâu vào chi tiết.

Đối với những rối loạn bàng quang, cần đặt ống thông bàng quang cách hồi dưới điều kiện vô khuẩn nghiêm ngặt. Nếu đặt ống thông dẫn lưu bàng quang kéo dài sẽ gây trở ngại cho sự hình thành hoạt động tự động bàng quang do thần kinh, đặc biệt trong hội chứng tủy ngang ở những đoạn tủy cao, còn trong tổn thương vùng nón đuôi ngựa thì không có tự động bàng quang.

Đặc biệt cần phòng chống loét mục do nằm bất động. Cần phải thay đổi tư thế nằm của bệnh nhân, nếu có giường chuyên dụng thì càng tốt. Cần phải tiến hành cho tập vận động thụ động, nếu có thể thì một phần chủ động, ngay từ ngày thứ 2. Nếu co cứng cơ mạnh thì cho thêm thuốc giãn cơ, ví dụ như baclofen.

Cuối cùng, cần phải bảo đảm cho bệnh nhân có đủ độ ẩm hoặc thải nhiệt khi cần thiết bằng cách không cho đắp chăn. Như vậy có thể tránh được trạng thái sốt do không được tỏa nhiệt đúng mức vì rối loạn điều hòa thân nhiệt thường hay xảy ra ở những bệnh nhân liệt tủy ngang.

3. Dị dạng mạch máu tủy sống

Về phân loại dị dạng mạch máu tủy sống, cho tới nay vẫn là vấn đề còn bàn cãi.

Có điều chắc chắn là những u động mạch và u hang mạch (cavernome) là những dị dạng mạch máu thường gặp nhất.

Trường hợp u động - tĩnh mạch, phần lớn có kích thước lớn và ngoằn ngoèo nên dễ lầm với phình tĩnh mạch tủy (varicosis spinalis).

Một thể đặc biệt là nhuyễn tủy loạn sản mạch máu (myélomalacie angiodysgénésique) và còn được gọi là viêm tủy hoại tử Foix - Alajouanine (myelitis necroticans Foix - Alajouanine). Đây là trường hợp u mạch máu ngoài tủy và trong tủy gây nên ứ máu và hoại tử các cột trong tủy sống. Cuối cùng phải kể đến u nguyên bào mạch (angioblastome).

Về vị trí: các dị dạng mạch máu thường xảy ra ở vùng tủy ngực, cụ thể từ D_7 - D_8. Tuy nhiên cũng có thể gặp ở tất cả các đoạn tủy khác. Cũng có nhiều dị dạng mạch máu được hình thành ở nhiều đoạn tủy trên một bệnh nhân.

3.1. Lâm sàng của dị dạng mạch máu tủy sống

Lứa tuổi có biểu hiện trên lâm sàng thường ở khoảng 30 - 60 và rất hiếm thấy ở lứa tuổi lên 10. Hay gặp ở nam nhiều hơn nữ.

Những triệu chứng lâm sàng có thể gây nên bởi 3 cơ chế sinh lý bệnh sau:

- Thiếu máu cục bộ tủy sống do dòng máu bị uốn theo những đoạn thông động - tĩnh mạch.

- Tủy sống bị chèn ép.

- Chảy máu ở trong tủy và/hoặc chảy máu khoang dưới nhện.

Những triệu chứng do thiếu máu tủy đơn thuần ở giai đoạn đầu thường là thoảng qua. Đầu tiên thường xuất hiện dị cảm ở hai chi dưới. Có thể có những rối loạn về hoạt động của bàng quang và ruột. Ở giai đoạn muộn sẽ hình thành hội chứng tủy ngang một phần hay toàn bộ.

Từ những dị dạng mạch máu có thể dẫn tới chảy máu tủy sống (hématomyélie) và/hoặc chảy máu dưới màng nhện tủy sống. Những thể bệnh xuất hiện trong quá trình tiến triển này thường hay gặp đặc biệt ở trẻ em. Triệu chứng lâm sàng được biểu hiện bằng triệu chứng đau lưng cục bộ ghê gớm, mà phần lớn lan xuyên ra ngang thắt lưng và xuống hai chân. Đồng thời khám thấy phản ứng màng não (mengismus) và dấu hiệu Lasègue dương tính, nhưng lại điển hình và rõ nét hơn là triệu chứng cứng gáy, có thể không có nhức đầu.

Khám thần kinh, thường phát hiện được những biểu hiện tổn thương theo đoạn và ít nhiều tồn tại hội chứng tủy ngang. Có khả năng chảy máu tủy sống tái phát.

3.2. Chẩn đoán phân biệt dị dạng mạch máu tủy sống

Những cơ sở quan trọng nhất là những triệu chứng về tủy sống hoặc những triệu chứng kết hợp của tủy sống với rễ thần kinh.

Chọc sống thắt lưng có thể phát hiện được dịch não - tủy có lẫn máu trong trường hợp chảy máu dị dạng mạch máu hoặc hội chứng phân ly albumin - tế bào (albumin tăng nhưng tế bào không tăng) trong dịch não - tủy trong trường hợp tắc nghẽn lưu

thông dịch não - tủy do những u mạch (nghiệm pháp Queeckenstedt dương tính).

Chụp tủy bằng thuốc cản quang có giá trị quan trọng cho chẩn đoán. Kết quả X quang điển hình là giãn rộng tĩnh mạch tủy sống ở bề mặt sau (phía lưng) của tủy sống và hình ảnh nghẽn tắc cột cản quang trong trường hợp dị dạng mạch máu tủy gây chèn ép.

Việc áp dụng những *kỹ thuật chụp mạch máu* đã giúp cho chẩn đoán lâm sàng ngày càng tiến bộ. Nhưng nó đòi hỏi phải có trang thiết bị kỹ thuật và kinh nghiệm để tạo được khả năng chẩn đoán tối ưu với những tai biến nguy hiểm tối thiểu.

Về chẩn đoán phân biệt của dị dạng mạch máu tủy sống, cần phải đặc biệt lưu ý tới những u nội tủy, bọc máu ngoài màng cứng, nhuyễn tủy sống, viêm tủy ngang, các bệnh của các cột, bó trong tủy và viêm não - tủy rải rác, đôi khi cả giang mai não - tủy.

Hiện nay ở nước ta, kỹ thuật chẩn đoán bằng hình ảnh như *chụp cắt lớp vi tính* và *chụp cộng hưởng từ hạt nhân* có khả năng chẩn đoán chính xác và nhanh nhất các bệnh mạch máu tủy sống và não.

3.3. Điều trị các dị dạng động mạch máu tủy sống

Phương pháp điều trị căn bản nhất là cắt bỏ các dị dạng mạch máu hoặc ít nhất là làm gián đoạn sự lưu thông giữa các mạch máu với những u mạch tích đọng máu.

Chỉ định phẫu thuật: những trường hợp đã có những tổn thương thần kinh vĩnh viễn, độ lớn với mức độ rộng của những u mạch.

Phương pháp điều trị trước kia thường hay áp dụng là giải phóng sự chèn ép bằng cách cắt cung sau đốt sống và chiếu tia X đều không mang lại kết quả mong muốn.

XIII. HƯỚNG XỬ TRÍ CHUNG

Trên đây là các loại cơn thần kinh và cơn co giật không phải động kinh chủ yếu thường gặp.

Bảng lâm sàng thường diễn ra với nhiều dạng khác nhau rất phức tạp. Một số loại cơn đột nhiên xuất hiện rất dữ dội, nhưng lại có nhiều loại cơn diễn biến lặng lẽ âm thầm tế nhị, có khi xen kẽ, hỗn hợp khó phân biệt, định loại.

Bởi vậy, trước mắt thầy thuốc cần phải khám bệnh toàn diện, có biện pháp xử trí cắt cơn nhanh, đồng thời giải quyết các biến chứng tiếp theo đe dọa chức phận sống của người bệnh. Cần chú trọng những đặc điểm thể trạng của bệnh nhân trẻ nhỏ và người cao tuổi.

Sau đó, từng bước tiến hành chẩn đoán nguyên nhân, cho làm các xét nghiệm cận lâm sàng thích hợp và dự phòng tái phát cơn.

Về xử trí cơn: tùy theo từng trường hợp, trước tiên có thể cho các loại thuốc trấn tĩnh thần kinh và các loại thuốc chống co giật khác (xem chương 3), trên cơ sở các biện pháp cấp cứu chung: dự phòng và chống suy hô hấp, rối loạn tim - mạch và các xáo động thần kinh thực vật.

Chương 2

ĐỘNG KINH

I. KHÁI NIỆM CHUNG

A. LỊCH SỬ

Động kinh là một chứng bệnh thần kinh đã được loài người biết đến từ thời cổ đại xa xưa. Khoảng 800 năm trước công nguyên, các thầy thuốc Ấn Độ đã có khái niệm về động kinh, nhưng mãi tới năm 460 - 357 trước công nguyên mới được Hippocrate mô tả bệnh cảnh và từ đó động kinh đã được coi như một hiện tượng lâm sàng.

Bệnh khởi phát rất đột ngột, bất thần, mất ý thức, co giật chân tay, sùi bọt mép, sau cơn người bệnh lại trở về với đời sống như bình thường. Nhưng lại có những thể bệnh diễn ra đầy kịch tính, gây ấn tượng sợ hãi cho mọi người xung quanh, và có khi lại kết thúc một cách rất thảm thương do những rủi ro bất ngờ. Thời đó khoa học chưa giải thích được nguyên nhân, cơ chế bệnh lý của động kinh, nên người ta đã cho rằng động kinh có nhiều nguyên nhân thần bí: do tà ma ám ảnh hay sự trừng phạt của thần linh, thượng đế hoặc do các vì sao trong vũ trụ chiếu tia vào con bệnh xấu số này, v.v...

Nhưng từ khi kỹ thuật ghi điện não do nhà bác học Đức (Hans Berger (1925)) phát minh ra đời, động kinh đã được nghiên cứu và chứng minh bằng các sóng bệnh lý trên điện não đồ, thì người ta mới xác định được động kinh là một chứng bệnh của bộ não.

Liên tiếp hàng chục năm nay đã có hàng loạt những công trình nghiên cứutrên thế giới thuộc nhiều lĩnh vực: thực nghiệm

điện - sinh lý, hóa sinh, hóa dược, lâm sàng thần kinh, tâm thần và phẫu thuật thần kinh... Cho tới nay, người ta đã hiểu được bản chất của chứng bệnh này một cách cơ bản về cơ chế bệnh sinh, nguyên nhân gây bệnh, đồng thời đã phát hiện thêm nhiều thể bệnh động kinh rất phức tạp, đa dạng.

Hiện nay ở nước ta, ngoài kỹ thuật chẩn đoán bổ trợ ghi điện não và chụp X quang thông thường, đã sử dụng kỹ thuật hiện đại chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ hạt nhân để chẩn đoán nguyên nhân và khu trú ổ động kinh của một số thể bệnh động kinh do tổn thương thực thể ở não. Ngành sinh hóa cũng đã phát triển được kỹ thuật định lượng nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết tương người bệnh để xác định được liều lượng thuốc cần thiết đạt hiệu quả cao và tránh được tai biến ngộ độc thuốc do dùng thuốc quá mức hay tương tác thuốc.

Về biện pháp điều trị, người ta đã dùng vi phẫu thuật để xử trí ổ động kinh ở não và hiện nay đã xuất hiện khá nhiều loại thuốc điều trị đặc hiệu cho từng thể bệnh động kinh, đã mang lại hiệu quả tốt. Ngoài ra, ở nước ta từ xưa đến nay có biết bao vị thuốc, bài thuốc đông nam y trong dân gian đã được sử dụng nhưng chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó vấn đề điều trị chứng bệnh động kinh một cách căn bản vẫn là mục tiêu của nhiều ngành khoa học có liên quan trên thế giới, tất nhiên cũng là những khó khăn không nhỏ đang đặt ra đối với chuyên ngành thần kinh - tâm thần. Có thể nói nhiều bệnh thuộc hầu hết các chuyên khoa đều có thể gây các cơn co giật dễ nhầm với cơn động kinh như nội, ngoại, sản phụ, nhi khoa, độc học, thần kinh, tâm thần, hồi sức cấp cứu...

B. DỊCH TỄ HỌC ĐỘNG KINH

Nhiều công trình nghiên cứu ở Hoa Kỳ, Nigeria, Srilanka đã xác nhận tỷ lệ hiện mắc (prévalence) động kinh nằm trong khoảng 0,5 - 0,8% của dân số chung.

Ở Pháp có hơn 300.000 bệnh nhân động kinh được điều trị. Nếu tính cả những trường hợp có những cơn riêng lẻ không đến các cơ sở điều trị thì tỷ lệ hiện mắc chiếm tới 2 - 5% dân số (P. Thomas, P. Genton, 1988).

Tỷ lệ mới mắc (incidence) cũng thay đổi tùy theo các công trình nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới, nói chung chiếm vào khoảng từ 17,3/100.000 dân/năm đến 136/100.000 dân/năm, tức là cứ 2000 người dân thì có 1 bệnh nhân mới mắc động kinh trong năm.

Ở nước ta, hiện nay mới có công trình nghiên cứu dịch tễ học động kinh tại một địa phương (tỉnh Hà Tây), tỷ lệ hiện mắc động kinh chiếm 0,49% dân số, riêng trẻ em dưới 16 tuổi tỷ lệ mắc động kinh lên tới 0,67% (Nguyễn Thúy Hường, 2001).

C. ĐẠI CƯƠNG

Trong thực hành, người ta thường phân tách ra:

+ Những cơn động kinh triệu chứng, đôi khi rất đột xuất, xảy ra do một trạng thái bệnh lý tạm thời của não.

+ Những cơn động kinh mang tính chất tái diễn, biểu hiện của một bệnh não mạn tính, tiến triển hay không, hoặc của một rối loạn chức phận riêng biệt, mà bản chất còn chưa biết được, đôi khi có tính chất gia đình (động kinh vô căn).

Dựa vào lâm sàng và điện não, người ta phân ra nhiều loại động kinh rất phức tạp.

Động kinh toàn thể được coi như một thể hội tụ của tất cả các loại động kinh, vì thực chất các thể động kinh nào cũng có thể trở thành biến chứng của động kinh toàn thể.

Về cơ chế bệnh sinh, tuy đến nay chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng nói chung, người ta đã xác định được rằng: sự xuất

hiện cơn động kinh là do sự tăng cao và đồng bộ hóa của hiện tượng phóng điện ở những vùng chất xám của não. Cơn động kinh toàn thể (cơn động kinh cơn lớn) xuất hiện là do những rối loạn điện - sinh lý đồng thời ở toàn bộ não, trái lại những cơn động kinh cục bộ lại khởi phát từ một khu vực hạn chế của vỏ não, rồi từ đó những rối loạn điện sẽ lan tràn dần dần đến những khu vực vỏ não liên hợp và nhân xám trung ương. Do đó có thể gặp nhiều thể động kinh rất phức tạp và đa dạng trên lâm sàng.

Động kinh có thể xuất hiện ở tất cả mọi người, không kể lứa tuổi và giới tính. Tùy theo thể trạng, tuổi, thời kỳ phát triển tâm sinh lý (dậy thì, kinh nguyệt, sơ sinh...) với ngưỡng co giật riêng của từng cá thể khác nhau, mà mỗi người có những phản ứng khác nhau (động kinh toàn thể, cục bộ, đơn thuần, hỗn hợp, kết hợp các thể động kinh...) đối với những yếu tố gây bệnh của đời sống. Người ta đã ước tính có tới khoảng 10% loài người trên điện não đồ đã có sẵn những sóng co giật động kinh "tiềm tàng" (sóng dạng động kinh đơn độc, lẻ tẻ) và khoảng 5% loài người có trạng thái dễ xuất hiện phản ứng động kinh đối với những biến đổi nội môi hay ngoại môi (bắt đầu mang thai nghén, nghiện rượu, ứ nước trong cơ thể, ăn quá nhiều chất dinh dưỡng, dưới trời nắng, chuyển mùa thu, thời tiết mệt mỏi, căng thẳng quá độ về tâm lý và thể lực, v.v...). Về chẩn đoán, nhất là thể bệnh và nguyên nhân gây động kinh, thực tế là khó khăn. Cũng như về điều trị, đòi hỏi phải sử dụng các biện pháp thích hợp với từng thể bệnh, tùy theo nguyên nhân gây bệnh và phù hợp với những đặc điểm bệnh lý và nghề nghiệp của bệnh nhân để cắt nhanh cơn động kinh và cấp cứu kịp thời, cứu sống người bệnh trong trạng thái ác tính, đe dọa tính mạng như cơn động kinh liên tục và còn gọi là trạng thái động kinh (status epilepticus).

D. NGUYÊN NHÂN

Trước một người bệnh có cơn động kinh độc nhất hay tái diễn, cần phải tìm một bệnh cấp tính căn nguyên do nhiễm độc, chuyển hóa hay bệnh gì khác, có khả năng chữa khỏi mà không để lại di chứng và không còn xuất hiện cơn mới. Còn cơn động kinh thực thụ xảy ra ở trẻ sơ sinh, trẻ em, và người lớn thường có những nguyên nhân khác nhau:

1. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ

Cần phải nghĩ đến trước tiên: viêm màng não, phù nề não do viêm thận cấp, hội chứng nhiễm độc, giảm glucose máu, giảm calci máu.

Nguyên nhân chủ yếu là bệnh não sơ sinh, phần lớn do chấn thương sản khoa, hậu quả của chấn thương thực thụ, tổn thương mạch máu, giảm oxy mô, nhiễm acid. Những cơn động kinh hay gặp xuất hiện vào những tháng đầu cuộc đời.

Tất cả các viêm não đều có thể gây cơn động kinh.

Đôi khi thường không rõ nguyên nhân, xuất hiện cơn động kinh liên tục toàn thể (có khi khu trú ở một bán cầu não) kéo theo liệt nửa người vĩnh viễn mà không tìm thấy nguyên nhân.

2. Ở trẻ lớn

Ngoài những căn nguyên viêm màng não, những rối loạn chuyển hóa, viêm não, còn phải nghĩ tới phình động mạch, phình động - tĩnh mạch hay hiếm hơn là u não và hội chứng thần kinh - da (phacomatose).

Ở độ tuổi này thường rất hay xuất hiện động kinh vô căn, và đặc biệt là cơn động kinh nhỏ (thể vắng ý thức).

3. Ở người lớn

- Chấn thương sọ - não đóng vai trò chính. Những chấn thương hở thường gây động kinh hơn những chấn thương sọ - não không mất ý thức. Khoảng một nửa số bệnh nhân động kinh xuất hiện cơn sau năm bị chấn thương và 80% dưới 5 năm.

- U não (thường gây động kinh trong 50% trường hợp), áp xe não.

- Bệnh não do tăng huyết áp.

- Chảy máu não, viêm não.

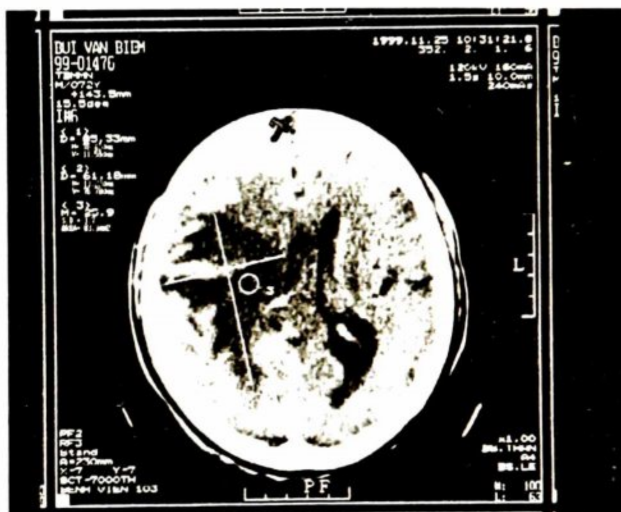
- Sán não (ở nước ta có một số thông báo; ở Péru, H.H. Garcia (1993) đã gặp 129 ca sán não gây bệnh động kinh).

- Một số chứng bệnh thần kinh khác: nhồi máu não, vữa xơ động mạch não, xơ cứng rải rác, thóai hóa di truyền tủy - tiểu não...

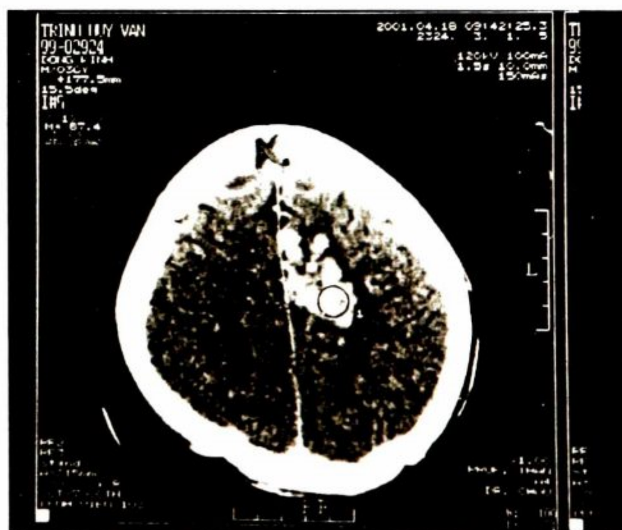
- Động kinh cũng có thể xuất hiện trong quá trình bệnh của một số bệnh nội tạng, thông qua yếu tố trung gian chuyển hóa: nhiễm acid, thiểu năng thận (mất cân bằng nước - điện giải), thiểu năng gan, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng hồi (porphyrine aigue intermittente).

- Nhiễm độc do nhiều loại khác nhau.

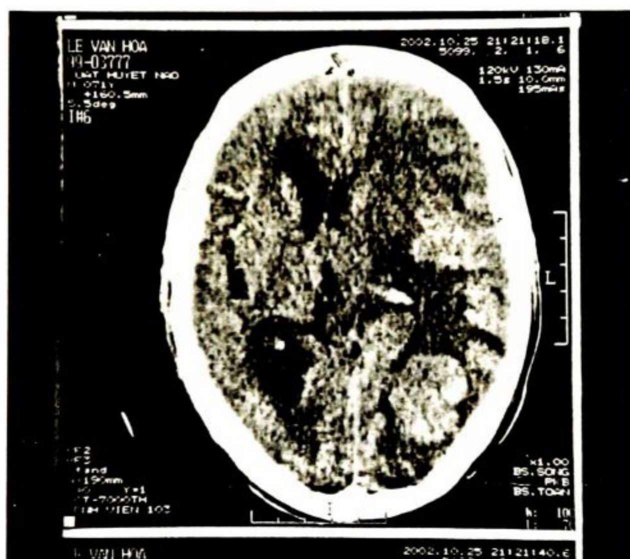
- Do sử dụng một số thuốc thông thường: pentametylen tetrazolum (Cardiazol), Bemegrid (Megimid), Micoren, theophylin, chloralose, cycloserin, imipramin, oxy có tỷ trọng cao (phần lớn từ 3 ATA), penicillin liều cao truyền tĩnh mạch (không kể đến chống chỉ định tuyệt đối tiêm vào khoang dưới nhện).



Hình 3. Bệnh nhân Bùi Văn B., 72 tuổi. Chụp CT. Scan ngày 25/11/1999. Chẩn đoán: động kinh cơn lớn do u não tế bào hình sao (Astrocytoma) ở bán cầu phải



Hình 4. Bệnh nhân Trịnh Huy V, 42 tuổi, chụp CT. Scan ngày 19/4/2001. Chẩn đoán: động kinh cơn lớn do thông động - tĩnh mạch ở động mạch não giữa. Hình đóng vôi dạng khảm trai



Hình 5. *Bệnh nhân Lê Văn H., 71 tuổi, chụp CT. Scan ngày 25/10/2002. Chẩn đoán: động kinh cơn lớn do u phổi di căn lên bán cầu đại não trái*



Hình 6. *Bệnh nhân Lê Văn H., 71 tuổi, chụp MRI. Chẩn đoán: động kinh cơn lớn do u phổi di căn lên bán cầu đại não trái*



Hình 7. *Bệnh nhân Dương Văn L., 57 tuổi, chụp CT. Scan ngày 9/11/2002. Chẩn đoán: động kinh cơn lớn do u não vùng đỉnh ở bán cầu phải, có chảy máu trong u*

4. Yếu tố di truyền trong động kinh

Vấn đề di truyền trong việc phát sinh động kinh cho đến nay vẫn chưa được khẳng định rõ ràng. Tuy nhiên đối với nhiều trường hợp, vai trò của động kinh di truyền không còn nghi ngờ gì nữa.

Vấn đề này đã được chứng minh nhờ kết quả ghi điện não đồ cho cha mẹ và những người có họ hàng với bệnh nhân bị động kinh. Theo Strauss, biến đổi bệnh lý của các đối tượng này chiếm tới 51% trường hợp (trong đó 23% ở cha mẹ và 28% ở người có họ hàng với bệnh nhân). Những bất thường đáng kể trên điện não đồ của những người họ hàng của các bệnh nhân bị động kinh đã được nhiều tác giả khác công bố. Lennox và cộng sự cho rằng mối nguy hiểm do di truyền của động kinh không nhiều nếu như chỉ cha hoặc mẹ của đứa bé có biểu hiện lâm

sàng và điện não đồ khỏe mạnh, mặc dù người kia có những cơn động kinh và biến đổi trên điện não đồ. Chúng tôi đã gặp có người định bỏ vợ hoặc chồng khi phát hiện ra người bạn trăm năm của mình bị động kinh. Nếu như người vợ hoặc chồng khỏe mạnh lại có điện não đồ bình thường thì việc ly hôn là không cần thiết.

Trong khi đó, tác nhân di truyền gây ra động kinh sẽ rất lớn nếu như cả cha lẫn mẹ tuy chưa lên cơn động kinh bao giờ nhưng trên điện não đồ của họ lại có những biểu hiện các hoạt tính của cơn động kinh toàn thể. Vì thế, theo Lennox và cộng sự, nếu bệnh nhân đã bị động kinh lại đi xây dựng gia đình với một đối tượng tuy về mặt lâm sàng khỏe mạnh nhưng trên điện não đồ lại có hoạt tính bệnh lý thì mối hiểm nguy đe dọa thế hệ sau của họ sẽ rất lớn.

Nhiều tác giả lưu ý đến những trường hợp trẻ em đẻ sinh đôi bị động kinh di truyền bao giờ trên điện não đồ cũng ghi được các phức hợp kịch phát sóng đỉnh - sóng chậm đi theo nhịp 3 chu kỳ/giây. Trong số 88 cặp sinh đôi (kể cả song thai một và hai trứng từ 6 tháng đến 42 tuổi) cũng bị những cơn co giật mạn tính ở nhóm có yếu tố di truyền nhưng không có tiền sử sang chấn sọ não, trên điện não đồ ghi được các chuỗi sóng kịch phát sóng đỉnh - sóng chậm với tần số 3 chu kỳ/giây chiếm tới 75% trường hợp. Trong khi đó tuy bị sang chấn sọ não nhưng yếu tố di truyền không rõ ràng chỉ ghi được 8% trường hợp có hoạt tính bệnh lý như trên.

Những nghiên cứu của Frazer và cộng sự cũng cho thấy có biểu hiện bất thường trên điện não đồ trong động kinh di truyền. Theo các tác giả này, 20% họ hàng của bệnh nhân bị động kinh trên điện não đồ có các chuỗi sóng kịch phát dạng sóng đỉnh - sóng chậm tần số 3 chu kỳ/giây (theo một số tác giả khác chỉ 2-2,5 chu kỳ/giây). Phức hợp này có phải là hình ảnh đặc trưng cho động kinh di truyền hay không? Rõ ràng không hẳn như vậy vì hình ảnh này còn gặp trong sang chấn sọ não nữa.

Như thế, điện não đồ giữ một vai trò rất quan trọng đối với hôn nhân, đặc biệt đối với những trường hợp một trong hai người đã có biểu hiện của những cơn mất ý thức. Khi một trong hai người đã được xác nhận là bị động kinh thì người còn lại cũng cần ghi điện não đồ. Nếu điện não đồ của người còn lại này có biến đổi nghi ngờ thì phải có biện pháp ngăn ngừa sinh đẻ ngay để khỏi ảnh hưởng xấu đến thế hệ mai sau.

E. PHÂN LOẠI ĐỘNG KINH

Do sự tiến bộ về khoa học và kỹ thuật của ngành thần kinh - tâm thần và các chuyên ngành liên quan trên thế giới nên bảng phân loại quốc tế về động kinh luôn được đổi mới. Nó có ý nghĩa thực tiễn và khoa học, đánh dấu từng bước quá trình phát triển của động kinh học.

Vì vậy chúng tôi chỉ giới thiệu bảng phân loại quốc tế về động kinh đã được sử dụng trong những năm gần đây.

1. Bảng phân loại quốc tế về động kinh (mục G.40)

Theo phân loại quốc tế về bệnh và những vấn đề liên quan đến sức khỏe (ICD-10) của Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organisation), Geneva, 1992, 40 - 42.

G.40.0. Động kinh có liên quan khu trú (có ổ) (bộ phận) tự phát và các hội chứng động kinh với các cơn co giật có khởi đầu khu trú.

Động kinh trẻ em lành tính với sóng đỉnh - điện não trung tâm - thái dương.

Động kinh trẻ em với kịch phát - điện não chẩm.

G.40.1. Động kinh triệu chứng có liên quan khu trú (có ổ) (bộ phận) và các hội chứng động kinh với các cơn co giật bộ phận đơn giản.

Cơn động kinh không rối loạn ý thức.

Cơn động kinh bộ phận đơn giản phát triển thành cơn động kinh toàn thể thứ phát.

G.40.2. Động kinh triệu chứng có liên quan khu trú (có ổ) (bộ phận) và các hội chứng động kinh với các cơn co giật bộ phận phức tạp.

Cơn động kinh có rối loạn ý thức thường hay có tính tự động.

Cơn động kinh bộ phận phức tạp phát triển thành cơn động kinh toàn thể thứ phát.

G.40.3. Động kinh tự phát và các hội chứng động kinh

- Lành tính:
  + Động kinh giật rung cơ ở tuổi thơ ấu.
  + Cơn co giật sơ sinh (gia đình).
- Động kinh vắng ý thức ở trẻ em (pyknolépy).
- Động kinh với cơn lớn khi thức dậy.
- Thanh niên:
  + Động kinh vắng ý thức.
  + Động kinh giật rung cơ (cơn nhỏ xung động).
- Các cơn co giật động kinh không đặc trưng:
  + Mất trương lực.
  + Giật rung.
  + Giật rung cơ.
  + Tăng trương lực.
  + Tăng trương lực - giật rung.

G.40.4. Động kinh toàn thể và các hội chứng động kinh khác

- Động kinh với:
  + Vắng ý thức giật rung cơ (myoclonic astatic seizurês).

+ Chứng co thắt trẻ em (infantile spasms).

- Hội chứng Lennox - Gastaut.
- Cơn Salaam.
- Bệnh não giật rung cơ sớm triệu chứng.
- Hội chứng West.

G.40.5. Các hội chứng động kinh đặc biệt

- Động kinh bộ phận liên tục (Kozhevnikof).
- Các cơn động kinh liên quan với:
  + Rượu.
  + Thuốc.
  + Thay đổi nội tiết.
  + Mất ngủ.
  + Tác nhân gây căng thẳng thần kinh (streess).

Nếu cần, dùng những mã nguyên nhân ngoại lai để bổ sung như xác định loại thuốc, nếu thuốc gây cảm ứng.

G.40.6. Cơn động kinh lớn, không đặc trưng (với hoặc không cơn động kinh nhỏ).

G.40.7. Cơn động kinh nhỏ, không đặc trưng, không có cơn động kinh lớn.

G.40.8. Động kinh và hội chứng động kinh không xác định được dù là loại có ổ hay toàn thể.

G.40.9. Động kinh không biệt định.

- Động kinh:
  + Cơ giật không biệt định.
  + Ngất xỉu không biệt định.
  + Cơn động kinh không biệt định.

2. Trạng thái động kinh (mục G.41)

G.41.0. Trạng thái động kinh cơn lớn

Trạng thái động kinh tăng trương lực - giật rung.

Không tỉnh: động kinh bộ phận liên tục (Kozhevnikof) (G4).

G.41.1. Trạng thái động kinh cơn nhỏ

Trạng thái động kinh vắng ý thức.

G.41.2. Trạng thái động kinh bộ phận phức tạp.

G.41.3. Các trạng thái động kinh khác.

G.41.9. Trạng thái động kinh không biệt định.

II. SINH LÝ VÀ CÁC HỌC THUYẾT VỀ ĐỘNG KINH

A. SINH LÝ THẦN KINH CỦA CƠN ĐỘNG KINH

Sự hiểu biết về những điều kiện dẫn tới các cơn động kinh là yếu tố quyết định trong vấn đề điều trị. Trên thế giới, đã có nhiều công trình nghiên cứu các cơn động kinh thực nghiệm để phát hiện những quy luật sinh lý động kinh.

Về cơ bản, toàn bộ bộ não đều có thể tác động gây cơn động kinh bởi các chất hóa học, tác nhân lý học, đặc biệt về dược học, có thể dùng nhiều phương pháp để đánh giá những thuốc chống động kinh thực nghiệm và tiêu chuẩn hóa trong nghiên cứu đối với những yếu tố gây cơn động kinh. Trong mấy năm gần đây những kết quả nghiên cứu gây cơn động kinh bằng penicillin đã có ý nghĩa đặc biệt.

Người ta áp penicillin vào một khu vực ở vỏ não để tạo nên một ổ động kinh, sau một thời gian ngắn xuất hiện cơn động kinh toàn thể và penicillin cũng không gây nên những biến đổi vĩnh viễn chất não, tác dụng đó biến mất sau vài giờ. Dùng

phương pháp tiêm một liều penicillin cũng có thể gây cơn động kinh toàn thể, rất giống cơn thường được gọi là "cơn não trung tâm".

Cơ chế gây cơn động kinh bằng penicillin, hiện nay mới chỉ được biết một phần: sự phóng điện xuất hiện hình như trên cơ sở của sự mắc nối điện do phản ứng (couplement par réaction) qua các nhánh bên quặt ngược của các tế bào tháp với neuron trung gian. Penicillin cũng làm tăng kích thích neuron qua sự tác động vào hệ Na-K-ATPase của màng tế bào nên nó tạo thuận lợi cho sự giải phóng chất trung gian hóa học ở synap có chức năng kìm hãm quá trình ức chế, đặc biệt các quá trình ức chế hồi quy (recurrent inhibition) ở vỏ não. Penicillin có thể là một đối kháng GABA (gamma aminobutyric acid), vì nhận thấy dung lượng GABA ở các ổ - penicillin khi đó cũng giảm. Sau đây là những kết quả nghiên cứu đã được công bố trong mấy năm gần đây về các quá trình diễn biến ở các mức độ khác nhau của não, được trình bày vắn tắt theo trình tự.

1. Các quá trình ở mức tế bào

1.1. Khả năng xuất hiện cơn động kinh

Về cơ bản, ở trong một nhóm neuron, có hai khả năng làm xuất hiện cơn động kinh.

- Một mặt, các tác nhân gây động kinh làm tăng tính thấm màng của từng tế bào tới mức giảm điện thế màng và *neuron bắt đầu phóng điện với những tần số rất cao.* Trong những trường hợp như vậy, người ta có thể coi là một "neuron động kinh".

- Mặt khác, sự phóng điện động kinh xuất hiện do việc sử dụng rộng hơn các mạch nối sẵn có, dường như *do sự phong tỏa (ngăn chặn) các synap ức chế*, mà không cần phải thay đổi điện thế màng. Trong diễn biến tiếp theo, cả hai cơ chế này đều có vai trò làm xuất hiệu cơn động kinh. Trong đó cần nêu lên mấy

vấn đề sau: tất cả những hiểu biết về cơ chế động kinh là dựa trên những thực nghiệm trên nhiều loại động vật khác với những mô hình khác nhau, với những biện pháp, bằng các chất hóa học và các tác nhân lý học khác nhau để gây cơn động kinh. Tuy rằng những biểu hiện bên ngoài của cơn có nhiều điểm giống các triệu chứng của các cơn ở người, nhưng khi vận dụng vào cơ thể con người cũng cần phải cân nhắc, chắt lọc chặt chẽ.

1.2. Phương thức khử cực cực điểm

Trong công trình nghiên cứu nhằm phát hiện những nét chung của tất cả các kiểu động kinh. Trước hết cần nêu lên những nghiên cứu của Speckman và Caspers (1970) ở các hạch cô lập với synap của ốc sên mà trong thức ăn của chúng có cho thêm pentametylentetrazolum (Cardiazol). Bằng cách cho rẽ mạch điện nội tế bào để đo điện thế màng và các phương thức phóng điện, các tế bào xuất hiện cơn động kinh thu nhỏ diễn biến như sau: điện thế màng giảm trong khi bôbin thấp, đồng thời chiều phóng điện đã bắt đầu tăng mạnh, trong khi biên độ của các nhọn sóng (spike) ngày càng giảm.

Cho tới cuối cùng, tế bào đã không còn ở trạng thái dễ sinh nhọn sóng nữa (chẹn cực âm: block cathode). Quá trình này giống phương thức của các tế bào thần kinh trong các ổ gây động kinh, dù cho chúng được sinh ra do lạnh, kem alumin, coban, strychnin hay penicillin. Kiểu phóng điện này ngày nay được gọi là "phương thức khử cực cực điểm" mà Marsumoto và Ajmone - Marsan (1964) là những người quan sát thấy đầu tiên dưới tác dụng của penicillin gây cơn động kinh. Khái niệm "neuron động kinh" do đó cũng có phần đúng và người ta tự hỏi rằng: liệu ở người, các tế bào thần kinh quá kích này có là "ngòi nổ" tạo nên cơn động kinh không?

Trong một tạp chí, Ayala và cộng sự (1973) đã giải thích rằng: bản chất của "*phương thức khử cực cực điểm*" (paroxysmal depolarsation shift) là một quá trình có liên quan tới một điện

thế kích thích cực lớn sau synap, nó xuất hiện do hoạt hóa của nhánh bên, gây tác dụng trực tiếp tới các tế bào tháp bên cạnh hoặc/và qua các neuron trung gian (neuron dễ bị kích thích), trong đó sự tác động trực tiếp tới các màng tế bào hình như có ít vai trò quan trọng hơn. Các khử cực điện thế màng mạnh này được biểu hiện trên điện não đồ được gọi là "gai sóng penicillin". Tiếp sau phương thức khử cực cực điểm là sự tăng phân cực của màng còn kéo dài hơn, mà các tác giả trên gọi là "*điện thế synap ức chế tích hợp*". Trong quá trình là cả một loạt liên tiếp tái diễn của điện thế kích thích cực lớn sau synap và điện thế synap ức chế tích hợp.

1.3. Điện thế synap ức chế tích hợp

Điện thế synap ức chế tích hợp xuất hiện do hoạt hóa các neuron ức chế, các neuron này nằm trải ra ở một vùng rộng xung quanh ổ. Princa và Wilder (1967) cũng đã tiến hành những nghiên cứu này ở vỏ não, ngoài ra còn xác định rằng ổ - penicillin được bao bọc bởi một vùng rộng ức chế tương đối, trong đó, trái ngược với trung tâm ổ, phần lớn là các tế bào có liên quan tới điện thế synap ức chế tích hợp.

Sự tích hợp lớn này của điện thế kích thích cực lớn sau synap và điện thế synap ức chế tích hợp ở ổ - penicillin là một đặc tính của một "*băng tế bào*" mà trong đó các quá trình mắc nối điện do phản ứng dương tính xuất hiện sự hạ thấp mức triều dâng dòng điện và sự giải ức chế.

Phù hợp với quan điểm này, có *nhiều chất gây động kinh* đối kháng với các chất ức chế màng sau synap, như penicillin sau khi áp tại chỗ sẽ ức chế sóng âm - bề mặt chậm, nó xuất hiện do kích thích đường tháp ngược chiều ở vỏ não và được trở thành sóng âm - bề mặt chậm ở các nhánh bên quặt ngược của tế bào tháp thông qua các chất giải phóng GABA. Chính strychnin cũng là một trong những chất đối kháng GABA. Nhiều thuốc

thuộc nhóm hydrazin cũng tác động hữu hiệu vào quá trình chuyển hóa GABA và gây nên các cơn. Tuy nhiên phương thức phong tỏa (chẹn) GABA của các chất này không thống nhất.

1.4. Tạo điện thế màng

Những thí nghiệm của Klee (1976) đã mô tả chi tiết về những điểm tác động của một số chất gây co giật ở các màng không synap. Những điểm tấn công đó là các kênh ion đơn lẻ mà sự tương quan của tính thấm giữa chúng với nhau tạo nên điện thế màng. Hơn nữa, các kênh ion có thể kích thích được bằng lý, hóa học cũng như cơ chế vận chuyển năng động của màng tế bào chịu tác động của các chất gây co giật cũng khác nhau.

Những kết quả nghiên cứu của Klee trên neuron của ốc biển Aplysia (loại ốc nhỏ có thân mềm, mang rau) đã cho biết rằng strychnin và pentametylentetrazolum không những chỉ tác động trực tiếp lên synap, mà tác động lên toàn bộ màng làm thay đổi tính thấm của màng dẫn tới một điện thế màng không bền vững, như đã được Speckmann và Caspers (1973) chứng minh bằng các công trình nghiên cứu đã kể trên.

1.5. Ảnh hưởng của nồng độ K^+ ngoài tế bào đối với điện thế màng

Một ảnh hưởng cơ bản tới điện thế màng là do nồng độ K^+ ngoài tế bào như những *phương trình Hodgkin - Huxley* cho thấy, sự tăng cao của K^+ ngoài tế bào làm giảm điện thế màng và gây khử cực với tăng khả năng chịu kích thích. Trong thực tế, Zuckermann và Glaser (1968) đã thành công gây cơn ở hồi hải mã của mèo bằng cách truyền vào hệ thống não thất một loại dịch có nồng độ K^+ cao. Sau đó, đo nồng độ K^+ ngoài tế bào nhiều lần trong cơn thấy nồng độ tăng từ 3 mEq/ml tới 10 mEq/ml. Nếu nồng độ K^+ ngoài tế bào tiếp tục tăng thêm sẽ thấy hình ảnh của "suy sụp lan rộng" (spreading depression).

Hiện tượng bệnh lý có hồi phục được này được đặc trưng bởi sự dập tắt của điện não đồ sau cơn động kinh. Quá trình này chuyển động với tốc độ vài mm/phút trên vỏ não, và có thể gây ra cơn bằng cách áp dung dịch có nồng độ K^+ cao vào vỏ não.

Fertziger và Runk (1970) đã nghĩ rằng: sự tăng K^+ ngoài tế bào có thể làm xuất hiện sự phóng điện động kinh của một nhóm tế bào và sự tăng tiếp tục nồng độ K^+ do sự khử cực rộng rãi cũng là nguyên nhân của sự phát ra cơn động kinh. Giả thiết này đã bị Heinemann và Lux (1977) bác bỏ, họ chỉ ra rằng: các tế bào tháp, bản thân nó trong cơn vẫn có thể phóng ra điện ở nồng độ K^+ từ 10 mEq/ml. Ngoài ra họ kết luận rằng: sự bắt đầu của một cơn không gắn liền với nồng độ K^+ ngoài tế bào nhất định. Sự tăng nồng độ K^+ chỉ có thể là hậu quả chứ không thể là nguyên nhân của sự phóng điện của từng nhóm tế bào. Tác dụng thuận của sự tăng cao nồng độ K^+ và đặc tính "sẵn sàng lên cơn" là không thể phủ định được.

Những thông báo mới đây cho hay rằng nồng độ K^+ ngoài tế bào cũng có một vai trò trong sự phát sinh cơn. Sau khi tiêm Cardiazol tĩnh mạch, khả năng chịu kích thích chung vỏ não tăng lên trước khi xuất hiện tăng nồng độ K^+.

1.6. Tăng điện âm cục bộ

Cùng với sự tăng K^+ ngoài tế bào, còn có nhiều hiện tượng khác kèm theo như tăng điện âm cục bộ. Khi tăng nồng độ K^+ ở mức độ nhẹ sẽ làm tăng khả năng chịu kích thích thông qua khử cực và sự tăng giải phóng chất trung gian hóa học; khi ở nồng độ cao hơn sẽ làm ngừng dẫn truyền ở các sợi trục nhỏ và ở các đầu tận cùng, đồng thời kéo theo một quá trình khử cực kéo dài của "tế bào nhàn rỗi" (idle) hoặc "tế bào yên lặng" (silent cells) hình như là tế bào thần kinh đệm (glia) được đặc trưng bởi hiệu thế màng - yên nghỉ (repos - membrane potential) đặc biệt cao (tới -150 mV). Đa số trường hợp sự "âm hóa" này đi trước

quá trình tăng nồng độ K^+ một chút. Giả thuyết là các tế bào thần kinh đệm của vỏ não là một dạng đệm cho ion K^+ ngoài tế bào đã được Orkand nêu lên.

Tổ chức tế bào thần kinh gây động kinh được đặc trưng bởi một tỷ lệ cao thành phần sợi thần kinh đệm (glia). Trong các tiêu bản Golgi của các sẹo đó, Wertrum và cộng sự (1964) đã phát hiện ra rằng ở các đuôi gai (dendrides) của sợi thần kinh chứa trong đó có ít gai rõ rệt. Từ những thực nghiệm khác nhau về tăng chịu kích thích của tế bào chặn xung động thần kinh tới (deafferents cells) từng phần đã chỉ ra rằng: "các tế bào thần kinh trần trụi đó có điện thế màng thấp hơn ở tế bào nguyên vẹn, vì vậy mà tăng cao độ phóng điện". Những kinh nghiệm tương tự cũng được Purpura nêu ra khi nghiên cứu Golgi của vỏ não ở những trẻ em thiểu năng trí tuệ có biểu hiện hay lên cơn, cũng thấy những thay đổi đặc biệt ở những gai (spines) của đuôi gai vỏ não.

1.7. Sản sinh và dẫn truyền phóng điện tế bào

Từ khi bắt đầu nghiên cứu điện - sinh lý thần kinh thực nghiệm đã có quan niệm độc tôn là: "một tế bào gồm hai đoạn chức năng hoàn toàn khác nhau - một là tiếp nhận (cây đuôi gai) và một là hiệu dụng (thân và sợi trục) - chỉ có thân và sợi trục là có biểu hiện có vai trò trong sinh sản và dẫn truyền sự phóng điện tế bào". Nhưng quan niệm này đã được thay đổi, từ năm 1961 người ta đã đo được điện thế neuron ở hồi hải mã, nó khác với điện thế hoạt động (aktionspotentialen) bình thường "tiền điện thế nhanh" (fast potentials) và biểu hiện ở dạng nhọn sóng đuôi gai (dendriticspiks). Những phóng điện đó đặc biệt hay gặp trong cơn. Llinas (1975) còn khẳng định rằng ở trong tiểu não, những điện thế hoạt động đuôi gai đó dưới điều kiện sinh lý cũng có một vai trò cơ bản, nó xuất hiện ở những chỗ chia nhánh của đuôi gai của các tế bào Purkinje và được dẫn truyền theo kiểu xuôi và ngược chiều. Các điện thế hoạt động

đuôi gai đặc biệt thấy trong các cơn, ở đó dẫn tới khử cực hàng loạt một số lớn tế bào, đã làm cơ sở cho nhận xét rằng vai trò của các đuôi gai trong sự sinh cơn động kinh vẫn còn bị coi nhẹ (H. Petsche và cộng sự, 1975).

Còn có những đặc điểm khác để *phân biệt các tế bào thuộc nhóm gây động kinh với tế bào thường:* như tác giả thấy là điện thế hoạt động xuất hiện ở sợi trục và được dẫn truyền vào thân tế bào theo kiểu ngược chiều. Nguồn gốc của sự phóng điện tế bào "lạc vị" đó còn chưa rõ ràng. Một số vấn đề còn đang được tranh cãi, như ảnh hưởng của nồng độ K^+ ngoài tế bào được tăng cao ở các sợi trục bao dày và hiếm myelin. Người ta có thể công nhận rằng những nhọn sóng bổ sung lạc vị đó có vai trò trong việc duy trì cơn. Những nhọn sóng ngược chiều đó có khả năng gây điện thế vỏ não trực tiếp như sau khi tiêm penicillin vào đường dẫn truyền tháp.

Một hiện tượng đặc trưng của thực nghiệm ở động kinh do kem alumin là "đợt phát sóng dài - trước tiên - có khoảng cách" ("long first - interval - bursti"), ở các nhóm tế bào phóng điện, một điện thế - hoạt động chỉ xuất hiện mãi sau một thời gian tương đối dài (một vài mili giây). Những dạng phóng điện đó cũng có thể được chứng minh ở người. Nhọn sóng lạc vị được công nhận là có ý nghĩa, nó xuất hiện theo đường synap, nhưng cũng có sự phóng điện của những đuôi gai nền (baselen Dendriden) của những tế bào tháp ở vỏ não.

Tất cả các kết quả nghiên cứu này chứng tỏ *những tế bào thần kinh ở trong một tổ hợp động kinh có một số đặc tính nhất định,* khác biệt với những tế bào thần kinh bình thường nguyên vẹn. Tuy nhiên cũng cần xác định rằng cho tới giờ chưa có một đặc tính nào chắc chắn đặc trưng của tất cả các "tế bào động kinh". Hình như phải *có nhiều yếu tố phối hợp với nhau* ở trong một nhóm tế bào thần kinh, để cho từng tế bào phát triển những đặc tính riêng của nó, rồi sau sẽ dẫn đến hình thành

những tính cách đặc biệt này cho cả toàn bộ nhóm tế bào thần kinh.

Về đại thể, *ổ động kinh có điện tích âm nhiều hơn* so với vùng xung quanh. Hiện tượng này cũng có thể tái lập được bằng thực nghiệm áp penicillin vào vỏ não thì thấy sự âm hóa biểu hiện rõ rệt nhất ở lớp vỏ não thứ V và IV, từ trong đó xuất hiện các sóng dốc đứng ở chất trắng và các sóng hơi thấp hơn ở bề mặt vỏ não. Hình như sự âm hóa này là biểu hiện của khử cực tương đối (depolarisation relative) của một số lớn tế bào tháp trong lớp V.

1.8. Biến động từ ổ động kinh tới khi hình thành cơn động kinh hoàn chỉnh

Trên đây mới nói đến những biểu hiện của ổ động kinh và tính cách của những tế bào thần kinh trong cơn chứ chưa nói đến sự phát triển của một cơn động kinh từ những phóng điện của ổ động kinh mang tính chất cục bộ.

Matsumoto và Ajmone - Marsa (1964) là những người đầu tiên nghiên cứu vấn đề này trên mô hình penicillin: sau khi áp tại chỗ penicillin vào vỏ não thì ít phút sau trên điện não đồ đã bắt đầu xuất hiện lẻ tẻ các nhọn sóng và dần dần càng được thay thế bằng các nhọn sóng kép và đa dạng, cho tới khi sự ức chế ngược (inhibition récurrente) không còn đủ làm gián đoạn quá trình mắc nối điện do phản ứng (couplement par réaction) dương tính, trên cơ sở đó các dao động sóng của cơn động kinh bắt đầu. Trong trạng thái này, người ta phân biệt được trên lâm sàng những pha co cứng và co giật. Trong pha co cứng, dao động điện biểu hiện đều đặn, còn trong pha co giật thì có sự phóng điện nhanh (nhọn và nhóm sóng nhọn - chậm xen kẽ nhau). Dichter cho rằng chính đó là do sự bắt đầu trì trệ của "hỏa điểm"của những neuron trung gian - ức chế, từ đó dẫn đến hình thành một vùng ức chế quanh ổ (Prince và Wilderr, 1967). Trong khi chuyển tiếp từ sự phóng điện đơn lẻ của ổ tới khi phát

triển thành cơn hoàn chỉnh, người ta quan sát thấy: những neuron trung gian đó bao giờ cũng phóng điện chậm hơn, bởi vậy những tế bào tháp do ảnh hưởng của ức chế mà khử cực lâu hơn nên nó phóng điện thành cơn lâu hơn.

Những *mối quan hệ giữa sự phóng điện tế bào với các sóng điện não* là quá phức tạp không đề cập được ở đây. Nói chung cần khẳng định rằng hầu như các quá trình điện được dẫn từ những điện cực ghi điện não thông thường ("trường điện thế") không phải là đường biểu diễn của những phóng điện tế bào, mà là *những phóng điện của những đuôi gai đã được tích hợp từ trước đó và quá trình phóng điện ở những tế bào thần kinh đệm (glia).*

2. Khoảng giữa hai cơn và mối quan hệ vỏ - dưới vỏ não

Trước hết cần nêu lên hai quá trình:

+ Những tác động của sự vận hành cơn vỏ não tới các cấu trúc bên dưới.

+ Ảnh hưởng của các cơn vỏ não thông qua các cấu trúc bên dưới theo thứ bậc.

2.1. Trong lâm sàng thần kinh

Người ta đã biết hàng chục năm nay là phẫu thuật thần kinh cắt bỏ sẹo không đạt được kết quả điều trị đối với cơn động kinh trơ với thuốc.

Năm 1960, Morrel bằng thực nghiệm tạo ổ động kinh bằng áp lạnh thì thấy sau nhiều tuần ở bán cầu đại não không nạp điện, ở bên kia cũng xuất hiện phóng điện nhọn mạnh đối bên. Vùng này được gọi là "*ổ gương soi*" ("miror focus"). Nhiều công nghiên cứu tiếp sau về hiện tượng này cho thấy: đầu tiên ở đó là các phóng điện do điện thế được khêu gợi, nhưng sau đó xuất hiện ở bên đối diện tại các synap được oanh kích điện các phóng

điện ngày càng nhiều. Cuối cùng người ta cũng thấy rằng sự xuất hiện "*ổ gương soi*" được là do thể trai, nhưng thêm vào đó còn có vai trò của hệ synap dưới vỏ não.

Schwartzkroin và cộng sự (1975) đã nghiên cứu thấy trong sự xuất hiện một ổ gương soi, hiện tượng "*cháy ngầm*" (backfing), chính là sự hoạt hóa ngược chiều từ các tế bào tháp bên đối diện thông qua những nhọn sóng lạc vị, không có một vai trò gì cả.

Ổ gương soi cho hai yếu tố để hiểu rõ động kinh:

- Một là nó biểu hiện một kiểu "*mô hình phản chiếu*" vì các tế bào của ổ thứ phát bị *oanh kích điện* liên tục sẽ dẫn đến "*tái hiện*" rồi tự sản sinh ra một cách tự động những hoạt động sinh cơn. Thời gian cần thiết cho quá trình đó là cực ngắn, như các cơn gây ra do áp acetylcholin ở bán cầu não bên này thì ở bán cầu bên kia sau vài giây đã tự xảy ra cơn động kinh.

- Hai là cơ chế của sự xuất hiện "ổ gương soi" giúp ta suy đoán rằng: một chứng bệnh động kinh không được phát hiện, hoặc không được điều trị đến nơi đến chốn, sẽ trở thành một bệnh mang tính chất tiến triển.

Những thuyết đó cũng được củng cố thêm bằng "*hiện tượng phát hỏa*" ("kindling phenomen") đã được Goddart mô tả năm 1967.

Hiện tượng này là một kích thích ngưỡng, đều đặn mỗi ngày nhắc lại một lần ở một vùng não nhất định, ban đầu còn chưa làm thay đổi ghi điện não, nhưng sau một vài tuần đã có khả năng gây cơn động kinh, rõ ràng nhất là nhân hạnh nhân não (N. amydalae). Các cơn này xuất hiện trong tiến trình của những kích thích từ sự phóng điện thứ phát, trước hết nó tồn tại ở dạng cục bộ, sau đó xuất hiện ở bên đối diện, tăng về cường độ và độ dài thời gian, và cuối cùng biến thành cơn toàn thể.

2.2. Ý nghĩa của các cấu trúc dưới vỏ trong sự xuất hiện một cơn động kinh

2.2.1. Đồi thị:

Mặc dù người ta đã biết từ lâu rằng vỏ não có ngưỡng cơn thấp nhiều so với đồi thị, nhưng người ta cũng đã công nhận từ lâu rằng các cấu trúc não sâu có ý nghĩa lớn đối với sự điều chỉnh hoạt động cơn. Sự miêu tả này đã khôi phục lại thuyết của Jakson. Đặc biệt bằng sự phát hiện là trong cơn động kinh lớn và nhỏ, ở điện não đồ có hoạt động điện thường rất hay giống nhau về hình thái của động kinh toàn thể lan tỏa trên toàn bộ hộp sọ, chứng tỏ những luận điểm này với thuyết của Jakson là gần gũi tương đồng.

Cuối cùng, Jasper và Drooglever - Fortuyn (1974) đã thấy hoạt động điện của vỏ não theo kiểu "sóng nhọn - sóng chậm" thông qua kích thích của đồi thị là không có gì khác nhau. Điều này đã không biện bạch được cho Penfield và Jakson (1954) về quan niệm "động kinh não trung tâm". Đây là thể đầu tiên được mô tả, coi vỏ não chỉ có vai trò thứ phát trong sự xuất hiện cơn, đến nay không còn đứng vững nữa. Chính các học trò của Penfield cũng cho rằng những cấu trúc dưới vỏ có ý nghĩa hạn chế cho sự xuất hiện động kinh. Cũng như vậy, Gloor và cộng sự (1968) đã chứng minh vai trò đầu tiên của vỏ não trong các cơn động kinh toàn thể ở những bệnh não thoái hóa khác nhau. Quesney và cộng sự (1977) đã chỉ ra rằng: bằng penicillin thông qua kích thích điện một số nhân đồi thị không chuyên biệt, có thể gây ra những phóng điện dạng toàn thể và kết luận về khả năng *cơ chế ngòi nổ* (triggermechnismen) của đồi thị đối với sự phát sinh cơn động kinh ở người. Mặt khác các mẫu sóng nhọn và sóng chậm cũng có thể ghi được ở vỏ não người cô lập. Những phân tích về không gian - thời gian (spatio - temporele) của các mẫu sóng nhọn và sóng chậm của người đã cho thấy hiện tượng này là thuộc phạm vi kích thích vỏ não.

2.2.2. Thể lưới:

Người ta đã biết rằng thể lưới của não giữa có tác dụng ức chế rất lớn tới các cơn động kinh toàn thể (người ta cho rằng qua con đường tiết cholin đi lên lưới - vỏ - G. Testa, 1974). Từ đó cũng cho phép kết luận ngược lại rằng: một cơn của đường dẫn truyền này sẽ gây thuận lợi cho sự xuất hiện các phóng điện toàn thể hai bên là đáng ngờ vực. Ngay ở trẻ em, cũng thường rất hay thấy mẫu sóng nhọn và sóng chậm nhưng không có nghĩa đó là một rối loạn tại những thể lưới của não giữa.

Tác dụng ức chế của các cấu trúc dưới vỏ tới điện não đồ của những cơn vỏ não đã chỉ ra rằng hoạt động sóng nhọn và sóng chậm đã nói ở trên là ở các lớp dưới của vỏ não: những cơn như vậy thường kéo dài nhiều hơn là ở những động vật không mắc bệnh. Các nghiên cứu tương tự của Hirsch và cộng sự (1976) đã thông báo kết quả đo nồng độ K^+ ở đồi thị đã chỉ ra rằng cơn đồi thị có thể xuất hiện đồng thời hoặc độc lập không phụ thuộc vào các cơn vỏ não. Đáng lưu ý là sự kết thúc của các cơn đồi thị bao giờ cũng kéo theo sự thay đổi mẫu cơn vỏ não.

Bancauds và cộng sự (1973) đã chỉ ra rằng cả ở người, các cơn toàn thể vỏ não không lệ thuộc vào các cấu trúc vỏ não ở sâu. Những nghiên cứu này cũng nói lên sự đa dạng của diễn biến cơn động kinh, kể cả những cấu trúc não sâu đã được quan sát: thường thường các vùng kế cận trực tiếp với nhau lại phóng điện bằng những kiểu hoàn toàn khác nhau, hoặc một vùng xuất chiếu ở một khoảng cách tương đối xa phóng điện, nhưng vùng kế cận trực tiếp lại im lặng. Từ những kết quả nghiên cứu này đưa đến một kết luận là: *tuyệt nhiên không nên có một khái quát chung nào về tác động mắc nối điện luân phiên giữa những khu vực dưới vỏ và vỏ não trong cơn động kinh.*

3. Vi định khu của các quá trình điện trong cơn động kinh

Bằng những kỹ thuật hiển vi hiện đại, người ta đã tiến hành dùng những vi điện cực đưa vào vùng vỏ não để ghi trường

điện thế ngoài tế bào và điện thế trong tế bào, với mục đích thu được những hình ảnh có thể tin cậy được về diễn biến điện trong không gian, thời gian.

Có hai phương pháp giải quyết:

- Xác định hoạt động điện quanh vỏ não để định khu các quá trình đó.

- Đồng thời đưa nhiều loại vi điện cực vào trong vỏ não để nghiên cứu hoạt động điện trong những lớp sâu của vỏ não.

3.1. Định khu hoạt động điện quanh vỏ não

Người ta đã ghi được những hoạt động điện trong từng giai đoạn của các cơn động kinh (giai đoạn co cứng, giai đoạn co giật...) trên cơ sở trường - điện thế (champ potentiel) của các sóng trong cơn động kinh, đã xác định được phạm vi *không gian hoạt động điện là 1 mm, với tốc độ từ cm/giây đến dm/giây* và tiếp theo sau đó hầu hết sẽ chuyển thành những đường cong. Đặc biệt trong giai đoạn co cứng thì đường hoạt động điện này thường hay chuyển thành đường vòng tròn hoặc hình bầu dục *(đường kính của đường hoạt động điện là 2 mm và hơn thế).*

3.2. Những nghiên cứu hoạt động điện trong vỏ não

Bằng nhiều kiểu ghi điện cực, người ta đã đưa vào tới 8 lớp sâu của vỏ não, với khoảng không gian là 300 micron.

Kết quả nghiên cứu của H. Petsche và cộng sự (1976) đã xác định được những lớp *vỏ não có chức năng "máy phát điện" từng cặp từng đôi, độc lập giữa các lớp vỏ não với nhau.* Từ đó phóng ra các loại dạng dao động điện khác nhau, đi từ điểm khu trú cục bộ rồi có thể chuyển tới các lớp sâu của vỏ não.

K. Fleichauer và H. Petsche, sau nhiều công trình nghiên cứu đã đưa ra một định đồ (postulat) là có một cấu trúc hình trụ có mặt cắt ngang chừng 50 micron ở giữa lớp của những tế bào

tháp lớn trải rộng tới lớp hai và ba, đồng thời lại phát hiện ra các ngọn bó đuôi gai của tế bào có chức năng dẫn điện tới vỏ não từ những tần số phóng điện cao.

B. THUYẾT GIẢI PHÓNG GABA VỀ ĐỘNG KINH

1. Đặt vấn đề của giả thuyết

Theo nhiều tác giả trên thế giới (G. Bartholoni, R.G. Fariello, P. Krogsgaard - Larsen, P.L. Morselli, G. Nistico, Y. Okada, E. Roberts, D.M. Woodbury, từ 1976-1985), GABA là một chất ức chế dẫn truyền thần kinh quan trọng nhất của não đỉnh (télencéphale) và những công trình nghiên cứu về chụp phóng xạ bản thân (autoradiography) mắc vào kính hiển vi điện tử đã ước tính rằng có khoảng 30% của tất cả các khớp thần kinh (synap) của vỏ não sử dụng GABA như là một chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmetteur) (L.L. Iversn...). Hơn nữa người ta đã chứng minh rằng sự ức chế giải phóng GABA đóng một vai trò quan trọng trong những vùng cá ngựa (hippocampus, sừng Ammon) và tiểu não, cùng với vỏ não đã được biết là chúng có tác dụng ưu thế trong sự kiểm soát tính bị kích thích của vỏ não (A.V. Delgado, Ecueta..., 1986).

Tính bị kích thích của vỏ não là kết quả tác dụng tổng hợp của những ức chế và kích thích tác động vào màng tế bào thần kinh. Sự giảm ức chế (giải ức chế) hay tăng kích thích, có thể gây nên một trạng thái tăng tính dễ kích thích (tăng hưng phấn) một trạng thái tiền co giật toàn thân hoặc một cơn co giật, do sự phóng điện từ ổ động kinh.

Giả thuyết giải phóng GABA cho rằng ít ra là có một số thể động kinh nào đó chịu phụ thuộc vào một sự giải ức chế giải phóng GABA một cách lan tràn hoặc khu trú ở mức độ cao. Hậu quả của sự dị thường GABA synap này là một sự giải ức chế của những tế bào thần kinh bia (neurones cibles) mà thường thường chịu sự kiểm soát của trương lực ức chế giải phóng GABA, cái

mà dẫn đến những điều kiện tăng tính bị kích thích. Khi nào sự giải ức chế đủ mạnh hay nó kèm theo các yếu tố khác về neuron hay chuyển hóa, thì ắt sẽ dẫn tới một sự phóng điện tế bào thần kinh (décharge neuronale) theo dạng ổ (cục bộ) hay lan rộng tùy theo tầm quan trọng của mức độ rối loạn giải phóng GABA theo định khu hay khu trú. Tới lúc mà sự khiếm khuyết này trở nên bền lâu hay tiến triển (dù theo dạng giai đoạn hay kiểu trương lực) thì các cơn động kinh xuất hiện.

Theo giả thuyết GABA của động kinh là đúng đắn, thì sự phục hồi khả năng ức chế giải phóng GABA sẽ có tác dụng chống co giật và chống động kinh.

2. Xác minh giả thuyết

Thử nghiệm trực tiếp để đánh giá giả thuyết GABA là xét nghiệm sinh - hóa của "ổ động kinh" ở người. Nhưng bao giờ sự nghiên cứu này cũng đều vấp phải những khó khăn chưa khắc phục được như định danh mô được xét nghiệm, tình trạng sẵn sàng đáp ứng của mô kiểm tra, v.v... (L. Loyd và CS). Các khó khăn này thường dẫn đến những mắc mớ trong việc giải thích các cứ liệu nghiên cứu.

Vì vậy phải sử dụng các mô hình động vật là cần thiết. Sự phân tích sinh - hóa các mẫu mạn tính của các động kinh khác nhau, cũng như sự nghiên cứu sâu về dược lý ở những dạng khác nhau của sự rối loạn chức năng GABA synap, có thể mang lại những thông tin chủ yếu về vai trò ức chế giải phóng GABA trong sự kiểm soát tính bị kích thích của não và ngưỡng co giật.

Một kiểm nghiệm khác, gián tiếp, về giả thuyết GABA có thể được làm sáng tỏ ở phạm vi nghiên cứu cơ chế tác dụng của các thuốc chống động kinh khác nhau, mà phần lớn mang tính chất gia truyền, kinh nghiệm chủ nghĩa, để xác nhận khả năng có mối liên hệ với chức năng giải phóng GABA.

Hệ quả của giả thuyết này cũng có thể được kiểm nghiệm trên các mẫu nghiên cứu động vật và các bệnh nhân động kinh.

Những thuốc có hoạt tính giống GABA nhằm phục hồi sự cân bằng ức chế/kích thích, cần phải có những đặc tính chống co giật và chống động kinh được xác minh trong nhiều mô hình nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng.

Mô tả một synap GABA:

Trước khi xem xét những dị thường có thể gây ra của chức năng GABA synap khi xuất hiện trạng thái co giật và động kinh, cần nhắc lại mấy nét về cấu trúc và chức năng của synap GABA bình thường. Đã có nhiều tác giả (Bowery, G. Barthplini, Y. Okada...) mô tả các cơ quan nhận GABA sau synap, nhất là cơ quan nhận GABA "A" có khả năng mở các giá mang ion clo (ionophore chlore) để kiểm soát sự khử cực và tăng phân cực (dépolarisation/ hyperpolarisation) của màng (E. Roberts, G. Bartholini, A.V. Delgado-Ecuete, G. Nistico,... 1976-1986). Những thành phần của các synap của GABA/A hiện đã biết sẽ được trình bày tiếp.

GABA được tổng hợp từ acide glutamique décarboxylase (GAD), với phosphate de pyridoxal (Ph. Pyr) được coi như coenzym. Sau tổng hợp đó, có một lực phóng điện neuron, thì GABA được giải phóng từ tận cùng thần kinh về phía khe synap (fente synatique), rồi xuyên qua khe này để gắn vào cơ quan nhận GABA/A. Chức năng chủ yếu của cơ quan nhận này là kiểm soát tính thấm của màng đối với ion clo làm mở giá mang ion clo đặc hiệu. Tùy theo giai đoạn khởi đầu của điện thế màng, nó sẽ dẫn tới kết quả hoặc tăng phân cực của màng (trong phần lớn trường hợp), hoặc khử cực (trong các hệ khác hiếm hơn như hạch dây thần kinh cột sống lưng). Tăng phân cực của màng gây ra giảm phóng điện neuron, tức là hiện tượng này tương ứng với một ức chế tế bào. Gặp "cơ quan nhận GABA/A - giá mang ion clo" được chứa trong một "phức hệ phân tử lớn của cơ quan nhận GABA/A". Phức hệ này bao gồm không phải chỉ có vị trí (situs) GABA/A và giá mang ion clo,

mà còn có các vị trí benzodiazepin, barbituric và các vị trí của nhiều thuốc công hiệu trên lâm sàng (N.G. Bewery, 1984).

Hoạt tính của GABA ở synap bị ngắt bởi hai quá trình chủ yếu: sự tái thu dẫn (recaptage) trong neuron tiền synap hay những tế bào thần kinh đệm và khử hoạt tính chuyển hóa bởi men GABA transaminase mà phần lớn tác động trong các neuron và trong thần kinh đệm.

Vì vậy, những rối loạn giải phóng GABA có thể bất thần xảy ra ở các chặng sinh lý khác nhau (men, các vị trí nhận biết giá mang ion clo) hay có thể là hậu quả của những khiếm khuyết mang tính chất toàn bộ hơn như mất các neuron GABA (ở đây bộ máy tiền synap biến mất toàn bộ), mất hết thảy phức hệ phân tử lớn GABA/A, hay mất tế bào bia (cellule cible) sau synap.

3. Những chứng cứ xác minh giả thuyết GABA về động kinh

3.1. Những cứ liệu từ mẫu nghiên cứu động vật

3.1.1. Một rối loạn chức năng GABA synap gây ra các cơn động kinh:

Mọi trường hợp làm giảm nghiêm trọng hiệu quả sự dẫn truyền GABA trung ương đều dẫn đến các cơn động kinh. Sự suy yếu của một trong các cơ chế trên đây cũng đủ để gây ra các cơn co giật.

Cũng như thế, ức chế hoạt tính GAD do rối loạn coenzym của nó (phosphate de pyridoxal), do cạnh tranh với cơ chất (acide glutamique), hay còn do ức chế đó không thể hồi phục, sẽ gây ra các cơn co giật, ví dụ như ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ. Những chất gây ức chế GAD bao gồm allylglycin, cycloserin, thiosemicarbazid, isoniazid và acid 3 - mercaptopropionic (Meldrum, P. Krogsgaard-Larsen, R. Tapia, D. Wood).

Có quan hệ đến những rối loạn tiền synap, người ta cho rằng hình như sự tăng thêm tái thu dẫn GABA có thể dẫn đến tình trạng giảm số lượng GABA sử dụng được cho cơ quan nhận. Người ta quan sát thấy hiện tượng này trong trường hợp các thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng sự tái thu dẫn GABA và lại cũng gây ra giảm ngưỡng co giật đối với bicuculline (Pilc và Lloyd).

Gây ức chế trực tiếp các cơ quan nhận GABA/A (ví dụ bởi bicuculline) (Johnston, E. Roberts), hay làm chẹn hoạt động của GABA trên lối vào của các ion clo, đều là những biện pháp hiệu lực nhất để gây ra cơn động kinh một cách nhanh chóng.

Sự dẫn điện của các ion clo vốn phụ thuộc vào GABA bị ức chế bởi các tác nhân gây co giật tác động vào vị trí cơ quan nhận (site du récepteur) của benzodiazepin (ví dụ Béta - carbolines như Béta - CCM và DMCM (ví dụ, các sản phẩm như TBPO, IPTBO, các barbituric như CHEB, các chất picrotoxin và pentétrazol) và một cách trực tiếp và/hay rất gần những giá mang ion clo (ionophores chlores), ví dụ, penicillin (N.G. Bowery và P.L. Morselli, 1981-1984).

Yếu tố quan trọng nhất trong sự duy trì ức chế giải phóng GABA là số lượng GABA vừa mới được tổng hợp sẵn sàng sử dụng được trong khe synap, không kể đến số chứa tổng cộng GABA của mô não. Cũng như thế, ức chế 40% của hoạt tính GAD sẽ sản sinh ra các cơn co giật, ngay cả với tỷ lệ GABA ở mô có thể vượt quá từ 200 - 300% của giá trị bình thường (R. Tapia, J.D. Wood, ...).

3.1.2. Những rối loạn GABA synap trong các mẫu nghiên cứu động vật trường diễn về động kinh:

Có nhiều mẫu nghiên cứu trường diễn về động kinh, như các động vật có bản chất di truyền đối với co giật và các mẫu thực nghiệm đạt được bởi các phương tiện hóa học hay điện (chiếu sáng rực), mà thoạt đầu không gây nên một rối loạn hoạt tính GABA synap.

Bảng 2. Những biến đổi sinh hóa về chức năng synap của GABA trong các mẫu nghiên cứu trường diễn động kinh

Mẫu nghiên cứu	Rối loạn chức năng
Mẫu di truyền: khỉ đầu chó (papio-papio), chó, chuột (rattus), chuột nhắt DBA/2, gerbilles.	- Giảm tỷ lệ GABA (papio papio*, chó*, gerbilles). - Giảm tổng hợp GABA (chuột nhắt DBA/2, gerbilles). - Giảm giải phóng GABA (chuột nhắt DBA/2). - Giảm cơ quan nhận GABA (chuột nhắt DBA/2).
Các cơn động kinh cảm ứng kim loại: Cấy vào mô: coban, kẽm, thể keo đặc alumin (gel alumin). Trong nước acetat chì.	- Giảm tỷ lệ GABA (Co*, Al). - Giảm tổng hợp GABA (Co*, Al*, Zn). - Giảm tái thu dẫn GABA (Co*, Al, Pb). - Giảm giải phóng GABA (Pb*) - Giảm cơ quan nhận GABA (Al).
Chiếu sáng hạnh nhân não (Embrasement amydaloidien).	- Giảm tổng hợp GABA (liềm đen). - Tăng các vị trí (situs) của benzodiazepin (hải mã).

Chú thích: - Bảng trên là tổng hợp các công trình nghiên cứu của các tác giả K.G. Lloyd và cộng sự, N.G. Bowery, A.V. Delgado-Escuet,... G. Nestico (1983-1986).

- Chữ có dấu*: có tương quan với những biến đổi của ngưỡng co giật hay với sự trầm trọng của các cơn động kinh.

- Gerbilles: một loại gặm nhấm sống ở trong hang.

Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp của những mẫu này, sự phát triển của hoạt tính co giật có thể xuất hiện ngay trước đó hay kèm theo các biến đổi về chức năng GABA synap (bảng 2).

Trong phần lớn các mẫu di truyền của động kinh, người ta đã chứng minh những biến đổi bất thường các thông số của

GABA synap, nhưng biến đổi này lại có những biến thiên rất lớn giữa các mẫu. Tỷ lệ GABA trong dịch não - tủy tỷ lệ thuận với mức của ngưỡng co giật của khỉ đầu chó vốn nhạy cảm với ánh sáng lúc được kích thích bằng ánh sáng (K.G. Lloyd, G. Nistico, P.L. Morselli, ..., 1986) và của con chó động kinh khi được dùng Pentétrazol (W. Loscher, 1983).

Do người ta không tìm thấy những bất thường giải phóng GABA trong vỏ não thùy trán của những động vật này (K.G. Lloyd và cộng sự), nên có khả năng đúng là sự rối loạn của dẫn truyền giải phóng GABA phát sinh ra ở chỗ khác trong não. Ở những chuột động kinh, sự nhạy cảm với cơn được gắn liền với sự giảm mắc nối điện GABA - benzodiazepin, còn ở chuột nhắt DBA/2 gây nên cơn do âm, thì hình như tồn tại một khiếm khuyết chức năng GABA tiền synap. Trên thực tế người ta ghi nhận rằng ngoài sự giảm bớt liên kết GABA vào các cơ quan nhận GABA/A ra, còn có tình trạng giảm hoạt tính của GAD (men L-acid glutamique décarboxylase) và giảm giải phóng GABA.

Ở con gerbilles "động kinh", cơ chế về sự rối loạn dẫn truyền giải phóng GABA không được rõ ràng. Nhưng trên thực tế, người ta đã mô tả rằng ở con vật này cùng một lúc thấy tỷ lệ GABA giảm và tăng các tế bào chứa GAD.

Ở các loài động vật khác nhau (chuột, chuột nhắt, mèo, khỉ), cấy các kim loại như coban, nhôm hay kẽm vào vỏ não hay sừng Ammon, sẽ làm xuất hiện các cơn co giật với thời gian khác nhau.

Trong tất cả các mẫu nghiên cứu này đều thấy phát sinh các biến đổi bất thường lớn trong vùng bao quanh ổ động kinh (bảng 2).

Sau khi cấy coban hay nhôm, những thay đổi về chức năng synap của GABA (tỷ lệ GABA, tái thu dẫn GABA, hoạt tính của GAD) và trong những trường hợp cấy nhôm, các cơ quan nhận

GABA/A) xuất hiện ngay trước và tiếp tục tới lúc đầu của hoạt động động kinh và đến khi quay trở về với trạng thái trước đó. Dùng acetat chì trong nước sẽ gây ra các cơn co giật, kết hợp với sự giảm bớt giải phóng GABA và giảm liên kết với cơ quan nhận GABA/A.

Trong mẫu nghiên cứu động kinh do chiếu sáng (kiểu "kindling" đốt cháy) vào nhân hạnh nhân, thì phần lớn các cuộc nghiên cứu không thể làm nổi bật lên những thay đổi của các thông số GABA synap, đặc biệt trong hạnh nhân và hải mã. Tuy nhiên, người ta cũng quan sát thấy có giảm hoạt tính của GAD trong liềm đen (locus niger). Hiện tượng này có thể kéo theo những thay đổi về chức năng chính vì vùng này hình như có vai trò điều biến sự phát sinh các cơn hay kiểm soát các cơn đó (xem tiếp phần sau).

3.1.3. Kiểm soát các cơn co giật do tăng tỷ lệ GABA hay do hoạt hóa trực tiếp các cơ quan nhận GABA:

Những chứng cứ tóm tắt được trình bày trên đây, ít ra về phương diện thực nghiệm, đã bảo vệ cho giả thuyết GABA về động kinh. Hơn nữa, người ta còn có khả năng kiểm định lại hệ quả của giả thuyết GABA, chính vì bằng cách đặc hiệu người ta có thể làm cho chức năng synap GABA hoạt động được dễ dàng: tăng nồng độ GABA ở synap (bằng cách ức chế tái thu dẫn và chuyển hóa của GABA), hoặc hoạt hóa trực tiếp các cơ quan nhận GABA/A bằng chất chủ vận giải phóng GABA (agoniste GABA ergique).

Đã có nhiều công trình nghiên cứu xác định rằng: ức chế chuyển hóa của GABA bởi GABA transaminase sẽ làm tăng có hiệu quả các tỷ lệ GABA ở não (Gale, Okada, Mandel, De Feudis, Loscher, Schechter,... 1977-1983). Tuy nhiên, cũng cần nhắc lại rằng sự hiện diện một ức chế đồng thời xảy ra của GAD thì sự tăng thêm các tỷ lệ GABA sẽ chỉ còn tác dụng hạn chế đối với các cơn co giật (xem ở phần trên).

Bảng 3. *Tác dụng chống co giật của các chất làm tăng hoạt tính synap của GABA*

Các chất (sản phẩm)	Mẫu co giật
Chất ức chế GABA transaminase: acid aminooxyacétic, acid valproic, gamma-acétylénic GABA, gamma-vyni GABA.	IGAD, các mẫu di truyền, ESM, PTZ, bicuculline, PTN, strychnin. Chiếu sáng rực.
Chất ức chế tái thu dẫn của GABA: Các este khác nhau của acid nipécotic và guvacine. Acid diaminobutyric, THPO.	IGAD, các mẫu di truyền, ESM, PTZ, bicuculline, PTN, chiếu sáng rực.
GABA và các chất giải phóng nó: (GABA périph. ou icv) benzoyl GABA, pivaloyl GABA, cétylGABA.	IGAD, Gerbilles, ESM, PTZ, bicuculline, PTN.
Chất chủ vận giải phóng GABA: - GABA/A: Muscimol, THIP, homotaurine. - GABA/B: Baclofène. - GABA/A+B: Progabide SL 75102	IGAD, DBA/2, gerbilles, PTZ, bicuculline, PENN, PTN, AKA, NMDLA, PTZ, strychnin, DBA/2 IGAD, các mẫu di truyền, ESM, PTZ, bicuculline, PTN, PENN, strychnin. Chiếu sáng rực, AKA, NMDLA.

Chú thích: Gerbilles là một loài gặm nhấm sống trong hang, AKA: acid kainic; DBA/2: chuột nhắt gây nên co giật do âm (audiogène); ESM: sốc điện; IGAD: chất ức chế tổng hợp GABA; NMDLA: acid N-méthyl-DL-aspartic; PENN: ổ co giật bằng penicillin; PTN: picrotoxinine; PTZ: pentétrazol.

Theo bảng 3, nhận thấy các chất ức chế GABA transaminase có tác dụng chống co giật trên một số lớn các mẫu động vật. Tuy có một vài trong số đó bền dai hơn số khác, và nhất là khi chúng bắt nguồn từ sự phong tỏa (chẹn) chức năng synap của GABA (ví dụ như picrotoxinine, bicuculline nhưng cả sốc điện và strychnin) (Morselli, 1981). Chất valproate de sodium ức chế cả GABA transaminase (R.M. Joy, ... 1984), có phạm vi tác dụng lan rộng hơn, chắc hẳn là do tác dụng ức chế

các men khác trên chặng đường chuyển hóa của GABA và hiệu lực hoạt hóa GAD của nó (W. Loscher..., 1985).

Người ta có thể tăng tiềm năng của GABA ở synap bằng cách ức chế của tái thu dẫn trong các tận cùng thần kinh và/hay thần kinh đệm. Dù rằng các chất ức chế tái thu dẫn như acid nipécotic và isoguvacine không qua được hàng rào máu não (Krogsgaard - Lasen, R. De Feudis...) những dẫn xuất ưa mỡ của chúng có những tác dụng chống co giật được biểu hiện trên nhiều mẫu động vật sau khi tiêm theo đường toàn thân (bảng 3).

Tác dụng chống co giật của hai dược phẩm sẽ được mô tả (chất ức chế GABA transaminase hay chất ức chế tái thu dẫn GABA) phụ thuộc vào tổng hợp và sự giải phóng GABA nội sinh. Hoạt hóa trực tiếp cơ quan nhận GABA/A cũng phát sinh ra một hiệu quả chống co giật quan trọng. Mặc dù người ta giả định rằng từ một thời điểm nào đó, ngay cả bản thân GABA không xuyên qua được hàng rào máu não, thì cho dùng các dược phẩm đó theo đường ngoại vi cũng có một tác dụng chống co giật thể hiện nhiều kiểu co giật (bảng 3). Chính đều này đã gợi ý rằng, trong các điều kiện như thế, tính thấm của hàng rào máu não đã thay đổi và nó giúp cho GABA đi qua. Cần nhấn mạnh một điều lý thú rằng, các liều hữu hiệu của GABA (vào khoảng 1.300 - 2.000 mg/kg i, p) là cùng một loại với liều của gamma – vinyl - GABA. Các sản phẩm dùng để vận chuyển GABA trong não và tiếp theo đó được chuyển hóa để giải phóng GABA, cũng có một tác dụng chống co giật (bảng 3).

Hình như đó là tác dụng trực tiếp ở mức cơ quan nhận GABA/A+B mà người ta thu được ở đó hoạt tính chống động kinh với phổ rộng có hiệu lực nhất định. Các sản phẩm ít độc (ví dụ: progabide (Lloyd, Nistico, Loscher, ...) có tác dụng chống co giật trên thực hành của tất cả các mẫu thực nghiệm.

Còn như các sản phẩm đặc hiệu chủ vận của các cơ quan nhận GABA/A thì gây nhiễm độc thần kinh (ví dụ: muscimol, THIP), lại có tác dụng hạn chế và thực tế vô hiệu trên các mẫu

thực nghiệm bằng sốc điện và strychnin hay trên khỉ đầu chó (papio - papio).

Hoạt hóa các cơ quan nhận GABA/B có tác dụng chống co giật phổ rộng hơn là kích thích các cơ quan nhận GABA/A. Thực tế, baclofen có một phổ tác dụng hạn chế (bảng 3), vô hiệu đối với các cơn gây nên bởi bicuculline, picrotoxinine, sốc điện hay acid N - méthyl - DL - aspartic. Tuy nhiên, GABA/B chắc là giữ một vai trò giúp cho các sản phẩm có một tác dụng hoạt hóa GABA/A+B, như progabid, chất SL 75102 và các chất ức chế GABA transaminase có được một hoạt tính chống co giật với phổ rộng.

3.1.4. Cơ chế giải phóng GABA của các thuốc chống co giật trên lâm sàng:

Các cơ chế giải phóng GABA của valproate de sodium và progabid đã được mô tả ở trên, còn hoạt tính lâm sàng của progabid sẽ được bàn luận tiếp sau.

Các cơ chế tác dụng khác nhau của các thuốc chống động kinh khác được dùng trong lâm sàng đã được nghiên cứu khá tỷ mỉ trong những năm gần đây, do vậy ở đây chỉ đề cập tới các dạng có liên quan trực tiếp tới chủ đề này. Phần lớn các thuốc này không tác động trực tiếp tới các cơ quan nhận GABA. Tuy nhiên, để cho nồng độ thuốc có hiệu lực, nhiều chất trong các thuốc này có khả năng điều biến ức chế GABA bằng cách tăng hiệu lực hay kéo dài tác dụng của GABA trên tính thấm vào các ion clo. Phenobarbital (và các barbituric chống co giật khác) và Diphenylhydantoin tạo điều kiện dễ dàng cho hoạt động của GABA bằng cách kéo dài độ dẫn (conductance) của các ion clo, mà nó phụ thuộc vào cơ quan nhận GABA/A, bằng cách tác động trên vị trí cơ quan nhận của picrotoxinine ở giữa phức hệ phân tử lớn của cơ quan nhận GABA/A. Các benzodiazepin tác động trên một vị trí nhận biết (site de reconnaissance) khác ở giữa phức hệ phân tử lớn GABA. Chúng giúp cho ái lực của GABA

ngấm vào vị trí nhận biết của nó được thuận lợi hơn để làm tăng thêm tần số và kéo dài thời gian mở các giá mang ion clo (ionophores chlore) chịu cảm ứng bởi GABA (Bowery, Haefely, Morselli... 1981-1985).

3.1.5. Định khu sự kiểm soát giải phóng GABA đối với tính chịu kích thích của não:

Dù rằng các synap GABA được phân bố trong toàn bộ hệ thần kinh trung ương và các tác nhân chống co giật hay chống động kinh được dùng theo đường toàn thân trong toàn bộ hệ thần kinh trung ương, chắc có nhiều khả năng là chỉ có một số vùng não nào đó chịu trách nhiệm kiểm soát tính chịu kích thích của não, sự phát sinh và sự ngừng ngắt các cơn co giật. Những cấu trúc như tiểu não, hải mã và tân vỏ não đã được chứng minh chắc chắn là chúng có một vai trò trong các chức năng này. Ở đây không có điều kiện trình bày toàn bộ các chức năng này được vận hành hay chỉ chuyên về khu trú trong toàn thể các vùng này.

Có hai điểm đặc biệt mới đây được chú trọng:

- Cái nào là hợp tác chức năng của GABA mà nó tương ứng với hoạt tính chống co giật của một số hợp chất, ví như các chất ức chế GABA transaminase.

- Đâu là những vùng liên đới kéo theo trong sự kiểm soát giải phóng GABA của tính chịu kích thích của não?

Rõ ràng hoạt tính chống co giật của các chất ức chế GABA transaninase là do sự tăng thêm GABA trong các tận cùng thần kinh GABA, ngược lại, một sự giảm bớt giải phóng GABA ở các tận cùng thần kinh gây ra các cơn co giật, ngay cả khi các chất hợp tác khác của GABA rất tăng. Cũng như vậy, đó là các tỷ lệ GABA của các tận cùng thần kinh (nhưng không phải toàn bộ não) được gắn liền với hoạt tính chống co giật của các acid amino oxyacetic, valproate de sodium và gamma - vinyl - GABA

(Gale, De Feudis, Loscher,..., 1981-1985). Cũng bằng phương cách đó, sự giảm bớt GABA và hoạt tính GAD trong các tận cùng thần kinh (nhưng không phải của toàn bộ não) xảy ra ngay trước và còn kèm theo tới lúc khởi đầu của các cơn co giật do ức chế GAD. Cần nhấn mạnh rằng valproate de sodium làm tăng một cách đặc hiệu GABA của các tận cùng thần kinh và chỉ làm thay đổi rất ít các chất hợp tác khác của GABA, còn như gamma - vinyl - GABA và acid amino oxyacetic lại có ít tác dụng đặc hiệu (Gale, Okada,... 1981-1985).

Định khu của các synap GABA/A có liên quan trong sự xuất hiện bất thần các cơn co giật và hoạt tính chống co giật thì còn lâu mới được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, có những sự kiện lý thú bất ngờ trên thực tế, đã được khám phá từ các công trình nghiên cứu mới đây.

Hình như liềm đen hợp thành một cái khóa rơle (relais clé), mặc dầu chắc hẳn không phải là độc nhất, nhưng ít ra cũng có quan hệ đến tác dụng chống co giật của các tác nhân giải phóng GABA. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy:

a. Sự tăng cao các tỷ lệ GABA bởi các chất ức chế GABA transaminsase trong các tận cùng thần kinh biểu hiện nổi bật ở liềm đen hơn trong phần lớn các vùng khác của não (Gale, 1985).

b. Các tỷ lệ GABA trong tận cùng thần kinh ở các liềm đen tiến triển song song với sự cảm ứng của các cơn co giật bởi các chất ức chế GAD và với sự hủy bỏ cảm ứng đó bởi các chất ức chế GABA transaminase (Gale, Okada, Nitsch,... 1980-1981).

c. Hoạt tính của các neuron chứa chất đen được tăng lên (như đã chứng minh sự tích tụ của 2 - désoxyglucose) trong các mẫu thực nghiệm động kinh khác nhau, ví như, sự thiêu đốt cháy (chiếu sáng rực) pentetrazol, bicuculline, acid kainic và penicillin (K. Gale, 1985).

d. Tiêm chất tương tự GABA trực tiếp vào liềm đen có tác dụng huỷ bỏ các cơn co giật cảm ứng bởi các thực nghiệm đốt cháy hạnh nhân, bicuculline, pentetrazol hay sốc điện (Mc. Manara, De Feudis, K. Gale, G. Legal Lasaille,... 1981-1985).

Dù rằng liềm đen hình như giữ một vai trò chủ chốt trong sự điều biến (modulation) các hiệu lực chống co giật của các tác nhân giải phóng GABA, nhưng ít có khả năng là nó tác động như một vị trí phát động (site de déclenchement) một cơn, chính vì sự phong tỏa (chẹn) các cơ quan nhận GABA trong liềm đen (tiêm vào trong liềm đen bicuculline, picrotoxinine hay isoniazid) cũng không dẫn đến các cơn. Các cấu trúc khác có khả năng liên đới trong sự điều biến hoạt tính chống co giật của các tác nhân giải phóng GABA ví dụ như hải mã và mái não (tectum).

Mặc dầu các công trình nghiên cứu hãy còn ở giai đoạn mở đầu, nhưng ít nhất người ta cũng nhận định rằng, ở chuột nhắt thực nghiệm hình như tồn tại các vị trí liên đới trong sự kiểm soát tính chịu kích thích của não cực kỳ nhạy cảm với sự giảm bớt dẫn truyền giải phóng GABA. Ví dụ tiêm 5×10^{-11} phân tử gam (mole) bicuculline vào một bên trong vỏ não trước - hình trái lê ở sâu (cortex prépiriforme profond) sẽ gây ra các cơn động kinh kèm theo trên điện não đồ có các sóng nhọn lan rộng hai bên, đồng bộ. Trái lại vùng này hình như không phải là vùng khởi phát động kinh toàn thể, chính vì tiêm strychnin cũng vào vùng đó thì lại vô hiệu (Gale và Oirréda, Nistico, 1986).

3.2. Các bằng chứng lâm sàng

Ngoài những cứ liệu thực nghiệm đã nêu trên, có những bằng chứng của một rối loạn chức năng giải phóng GABA ít ra cũng được xác nhận trong một số thể động kinh. Sự giảm hoạt tính giải phóng GABA trong hệ thần kinh trung ương ở một người bình thường sẽ gây ra các cơn co giật. Sự tăng chức năng synap GABA có hiệu lực chống động kinh trên lâm sàng.

Bảng 4. *Hoạt tính chống động kinh của các hợp chất làm tăng trực tiếp hoạt tính của cơ quan nhận GABA/A trên lâm sàng*

Hợp chất	Cơ chế tác dụng	Hiệu quả lâm sàng
GABA Valproat sodium	Dẫn truyền thần kinh nội sinh Tăng tình trạng sẵn sàng (disponibilité) của GABA synap	Hoạt tính ngẫu nhiên Các cơn toàn thể
Gamma - vinyl GABA	Tăng tình trạng sẵn sàng của GABA synap	Nghiên cứu sơ bộ
THIP	Chủ vận GABA/A	Tác dụng hạn chế vì dùng liều giảm bớt
Progabid	Chủ vận GABA/A+B	Cơn cục bộ với cơn toàn thể

3.2.1. Các thông số sinh hóa của chức năng synap của GABA/A trong động kinh ở người:

Trong phần lớn các công trình nghiên cứu, người ta quan sát thấy các tỷ lệ GABA trong dịch não - tủy bị giảm từ 30 đến 50% ở những người động kinh trong các loại bệnh gây động kinh khác nhau (W. Loscher, 1985; J.H. Wood, 1979). Như người ta đã có thể chứng minh rằng tỷ lệ GABA trong dịch não - tủy phản ánh hoạt tính chức năng của các tận cùng thần kinh GABA (W. Loscher, 1985). Các cứ liệu này đã có lợi nghiêng về sự giảm bớt tổng hợp và giải phóng GABA ở các bệnh nhân này. Các tỷ lệ GABA bị giảm bớt bằng cùng một phương cách ở bệnh nhân được điều trị và không được điều trị (W. Loscher, 1985), điều này chứng tỏ sự giảm bớt này là có liên hệ trực tiếp với bệnh và không phải là một hậu quả của các cơn hay của điều trị. Riêng valproate de sodium có ngoại lệ là tăng tỷ lệ GABA trong dịch não - tủy (W. Loscher, 1985).

Chức năng synap của GABA cũng đã được nghiên cứu bởi các kỹ thuật sinh - hóa trong mô lấy ra từ não của bệnh nhân động kinh. Các tỷ lệ GABA tự chúng đều nằm trong các giới hạn

bình thường trong phần lớn người bệnh (Lloyd, Delgado-Escueta, 1986). Nhưng tỷ lệ GABA trong toàn bộ não được lấy ra từ các mô lại là một chỉ tiêu xấu về chức năng synap của GABA có lẽ vì hiện tượng ngăn thành ô (phénnomène de compartimentation) (đã mô tả ở trên). Trái lại người ta đã phát hiện thấy các tỷ lệ GABA rất thấp ở trong vỏ não thùy trán của một người bệnh động kinh nghiện pyridoxin bị chết do cơn động kinh liên tục (Lloyd, Delgado - Escueta, 1986). Chính vì pyridoxin là chất báo trước (précurseur) của đồng yếu tố (cofacteur) của GAD (phosphate de pyridoxal) nên tất nhiên khi có một khiếm khuyết nghiêm trọng vitamin này sẽ dẫn đến giảm bớt sự tổng hợp GABA não toàn bộ.

Người ta quan sát các mẫu mô não lấy ra khi phẫu thuật các bệnh nhân bị động kinh thái dương, sau khi xác định vị trí ổ bằng ghi điện não định vị (stéréoencéphalographie), thấy mất khả năng tổng hợp GABA (hoạt tính của GAD) (Lloyd và cộng sự, Delgado - Escueta,..., 1986). Sự thiếu hụt tổng hợp này không tìm lại được trong các mô não lấy ra sau khi chết của các bệnh nhân động kinh, cũng như trong các mẫu lấy ra khi phẫu thuật thần kinh xử trí ổ động kinh hay mô u não và mô kế cận.

Trong nhiều trường hợp động kinh thái dương kháng thuốc, mật độ các vị trí nhận biết của các cơ quan nhận GABA (xác định bởi sự liên kết với H3 - GABA) trong các khu vực gây động kinh bị hạ thấp hơn nhiều so với mô bình thường (Lloyd, Delgado - Escueta, 1986). Người ta lại không quan sát được sự khác biệt như thế trong một công trình nghiên cứu phân tích sự liên kết của GABA trong mô của u (Schmidt và cộng sự, Farillo, ..., 1984).

Nếu hiện nay người ta coi đó là hoạt tính synap GABA toàn bộ (activité synaptique GABA globale), thì đã thấy nổi bật lên sự mất đi nghiêm trọng (dưới 50%) của ít ra là một trong các thông số sinh hóa của chức năng này (hoạt tính của GAD, tái thu dẫn GABA, liên kết với cơ quan nhận GABA/A) trong các

khu vực gây động kinh ở 70 - 80% các bệnh nhân động kinh được mô tả do động kinh thái dương kháng thuốc (Lloyd, Delgado - Escueta, Bartholini. Farillo, Morselli, ..., 1981 - 1986). Sự mất chức năng giải phóng GABA này (nhất là ở các bệnh nhân đồng thời có biểu hiện biến đổi bất thường trước và sau synap) có thể cắt nghĩa, ít ra là một phần sự vô hiệu lực của các thuốc chống co giật. Phần lớn trong số đó trên thực tế chỉ tác động khi nó còn tồn tại ở mức độ nào đó chức năng synap của GABA (xem ở phần trên).

Tuy nhiên, không thể phủ nhận được rằng ít ra có từ 20 - 30% bệnh nhân không có biểu hiện nào về sự thiếu hụt hoạt tính synap của GABA cho phép nhấn mạnh rằng giả thuyết GABA của động kinh không phải là "độc tôn", từ đó chắc hẳn có các nhân tố và các chất dẫn truyền thần kinh khác giữ một vai trò trong sự khai trương và sự phát sinh động kinh.

3.2.2. Dược học lâm sàng của các synap GABA trong động kinh:

Các nghiên cứu dược học ở người xác minh cho giải thuyết này là đã xác định được điểm cơ bản: sự ức chế GABA là quan trọng bậc nhất trong sự kiểm soát tính chịu kích thích của não. Trong động kinh do căn nguyên giảm sút pyridoxin, các cơn hình như có liên quan với sự khiếm khuyết của dẫn truyền giải phóng GABA, chính vì cùng một lúc ngay cả bản thân GABA và vitamin B_6 đều cùng kiểm soát các cơn.

Cũng như trên đã nêu, các tỷ lệ GABA đo được ở bệnh nhân động kinh do thiếu hụt pyridoxin, chết trong cơn động kinh liên tục là thấp. Khi cho dùng cycloserin (chất ức chế GAD) để điều trị bệnh lao, thấy xuất hiện trạng thái "tiền co giật" và các cơn "động kinh lớn" ở 10% bệnh nhân và lại được hồi phục sau khi ngừng điều trị (W.C. Lewis,..., 1975). Đó là một bằng chứng bổ sung cho tác dụng gây động kinh của sự giảm bớt dẫn truyền giải phóng GABA.

Ngược lại, sự tăng tiềm lực trực tiếp của cơ quan nhận GABA sẽ tạo nên tác dụng chống động kinh. Về mặt lâm sàng, đây là một nhận xét quan trọng (bảng 4). Như vậy, valproate de sodium, mà hoạt tính chống động kinh đã được biết, tăng khả năng sẵn sàng sử dụng của GABA ở synap. Chất gamma - vinyl - GABA, là chất ức chế đặc hiệu nhất của GABA transaminase, làm tăng tỷ lệ GABA ở người bệnh động kinh (E.J. Hammond, ..., 1985). Các nghiên cứu sơ bộ lâm sàng đã giúp người ta nghĩ tới rằng nó có tác dụng chữa bệnh.

Có hai chất chủ vận (agonistes) trực tiếp của GABA đã được đánh giá ở bệnh nhân động kinh. Chất THIP, được sử dụng tới liều tối đa, nhưng vì các tác dụng phụ nên hiệu lực yếu, chỉ làm giảm có mức độ các cơn. Còn progabid đã được thử nghiệm lâm sàng rộng rãi hơn (bảng 3), nó có hiệu quả lâm sàng đối với các cơn cục bộ và toàn thể, kể cả các bệnh nhân động kinh kháng thuốc chống co giật thông thường, cũng như ở một số bệnh nhân chưa được điều trị trước đó. Ở Pháp, progabid được sử dụng dưới dạng biệt dược Gabrène.

Kết luận:

Các bằng chứng khoa học trên đây đã xác nhận giả thuyết về vai trò ức chế GABA trong sự kiểm soát tính chịu kích thích của não. Hơn nữa, một khiếm khuyết của chức năng ức chế giải phóng GABA là một trong các cơ chế cơ bản của sự phát triển ít ra của một số thể động kinh ở người. Các sự kiện này cũng khẳng định cả hệ quả của thuyết này: khôi phục sự ức chế GABA, hay tăng thêm sự ức chế đó trong trường hợp tăng hưng phấn (hyperexcitabilité) sẽ làm cho mối liên quan ức chế hưng phấn trở về với giá trị bình thường. Các phát minh này đã mở ra khả năng dùng các biện pháp hữu hiệu để kiểm soát các cơn và điều trị động kinh.

Những khả năng tối ưu hoạt hóa sự ức chế GABA là: hoặc tăng thêm các mức tỷ lệ GABA não, hoặc sử dụng các chất chủ vận GABA. Nhưng mà, cơ chế thứ nhất phụ thuộc vào sự duy trì

hoạt tính synap GABA nội sinh, có thể rất dễ bị biến chất (vô hiệu hóa) trong một số thể động kinh.

C. HỌC THUYẾT Y HỌC PHƯƠNG ĐÔNG VỀ ĐỘNG KINH

Theo thuyết y học cổ truyền phương Đông, động kinh được mang tên gọi là "giản" hay "điên giản".

1. Quan niệm

Theo Trương Cảnh Nhạc (Trung Quốc, 1960), động kinh cũng được biết đến rất sớm, vào thế kỷ XII - XIII có tứ đại gia: Lưu Hoàn Tố, Lý Đông Viên, Trương Tử Hòa, Chu Đan Khê đã nghiên cứu về động kinh.

Theo Hải Thượng Lãn Ông, động kinh là do hỏa uất, đờm nhiều, đờm lấp tâm khiếu gây nên. Sở dĩ như vậy là nguyên âm và nguyên dương tiên thiên và hậu thiên không đủ.

Tuệ Tĩnh cho rằng: do lo sợ quá, thần khí không tự chủ được (yếu tố tâm lý) hoặc trong lúc mang thai người mẹ bị kinh sợ, lúc sinh rồi con mang lấy tật ấy (bẩm sinh) nên sinh động kinh.

Các học giả Học viện Trung y Giang Tô (Trung Quốc) có quan niệm: động kinh là điên - đảo, tức cơ giật kích động, phát sinh bệnh là do thần chí thất thường, có thể di truyền hoặc do yếu tố kích thích căng thẳng hoặc do khí của các tạng tâm, can, tỳ, thận bị rối loạn dẫn đến âm dương mất thăng bằng, khí nghịch, đàm trở, hỏa động sinh phong.

Trong cuốn Trung y tân biên (Thượng Hải, 1990), Trịnh Thiết Đào cho rằng: động kinh là bế chứng, tức là giản (rối loạn tâm thần) và cuồng (múa may, đấm đá, phẫn nộ) do tà khí ẩn phục ở can kinh hoặc do di truyền.

2. Lâm sàng

- Tuệ Tĩnh đã mô tả cơn động kinh: bệnh nhân ngã nhào, mê man, múa may, cắn răng, sùi bọt mép, lưng uốn ván, xương

sống cứng đờ, mắt trợn ngược, tay chân co quắp, có tiếng kêu như tiếng lục súc.

- Các tác giả lương y Trung Quốc cũng mô tả cơn động kinh tương tự như Tuệ Tĩnh, và có nhận xét thêm: quá trình phát bệnh động kinh phức tạp, không giống nhau, có thể có nguyên nhân tại não hoặc không. Bệnh nhân đột nhiên ngã mất ý thức, nói lảm nhảm, đầu gật về một bên, toàn thân cứng đờ hoặc giật, có khi cắn phải lưỡi, đại tiểu tiện không tự chủ. Thường co giật vài phút là ngừng rồi chuyển sang mềm nhũn, ngủ lơ mơ. Có thể co giật toàn thân hoặc nửa người. Bệnh có thể có chu kỳ hoặc liên tục, cần phân biệt giữa điên - đảo (động kinh) với ý - bệnh (rối loạn tâm thần).

Nói chung, đối chiếu với các thể động kinh theo phân loại của y học hiện đại thì các cơn đã được mô tả trên có những đặc điểm tương tự như cơn động kinh lớn, cơn động kinh cục bộ, cơn tâm thần - vận động, cơn động kinh liên tục.

3. Phân loại

Có nhiều cách phân loại: nhưng có hai kiểu phân loại thường được sử sụng trong lâm sàng y học phương Đông.

3.1. Phân loại theo hình thái lâm sàng

+ Thể phong đàm ủng trệ: là thể lúc đầu mới mắc thường thuộc thực do phong đàm ủng trệ, người bệnh có những cơn động kinh điển hình, mạch hoạt sác, chưa tổn thương nhiều đến tâm thận.

+ Thể tâm thận tỳ hư: là thể đã mắc động kinh lâu ngày, tái phát nhiều lần thành hư chứng, gây tổn thương nhiều đến tâm thận, trí lực giảm sút, rêu lưỡi mỏng, mạch tế hoãn.

3.2. Phân loại theo ngũ tạng

+ Thể tâm giản: mặt đỏ, trừng mắt, thè lưỡi.

+ Thể can giản: mặt xanh, môi xanh, mắt trợn ngược.

+ Thể thận giản: mặt đen, sùi bọt dãi, hình thể như thây ma.

+ Thể phế giản: mặt xanh như xương khô, mắt trắng dã.

+ Thể tỳ giản: sắc mặt vàng úa, mắt mờ, bụng đầy chướng.

III. CHẨN ĐOÁN

A. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA ĐIỆN NÃO ĐỒ TRONG BỆNH ĐỘNG KINH

1. Giá trị thông báo của điện não đồ với tình trạng rối loạn ý thức kịch phát

Trong khi việc nghiên cứu điện não đồ của bệnh động kinh đã được tiến hành một cách rộng rãi và khá đầy đủ, thì kinh nghiệm theo dõi các bệnh nhân bị rối loạn ý thức kịch phát không phải do động kinh vẫn còn rất ít và có nhiều ý kiến còn mâu thuẫn với nhau.

Khó khăn lớn nhất trong việc đánh giá đặc tính điện sinh vật (electrogenesis) của não trên các bệnh nhân này ở vào thời kỳ giữa các cơn rối loại ý thức.

Điểm y văn về vấn đề này, chúng tôi thấy có những thông báo nói rằng chẳng có sự liên quan nào giữa tình trạng ngất và điện não đồ (C. Blanc, E. Lafontaine, R. Laplanc, 1964). Nhưng cũng có những thông báo lại cho rằng đã tìm thấy những biến đổi của điện não đồ ghi được trong tình trạng bệnh nhân yên tĩnh, dưới dạng nhịp alpha bị thưa thớt đi, xuất hiện các hoạt tính chậm... thậm chí còn thấy cả các biểu hiện bệnh lý kịch phát giống như người ta mô tả trong bệnh động kinh (H. Lastaut, 1975; A.M. Korovin, 1968, 1973; G.A. Akimov, O.A. Stukan, 1974; V.I. Mazoukin, K.N. Iakhno, A.M. Veyn, 1977...).

Với mục đích nghiên cứu giá trị chẩn đoán của điện não đồ đối với những người bị ngất nhiều lần, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đồng thời những biến đổi trên lâm sàng cũng như

trên điện não đồ ở 168 bệnh nhân bị ngất nhiều lần, tuổi từ 17 - 40. Ngoài ra chúng tôi còn nghiên cứu 120 người khỏe mạnh có lứa tuổi tương tự để làm chứng và 117 bệnh nhân có những cơn động kinh điển hình.

Việc theo dõi điện não đồ được tiến hành trên máy ghi điện não có 20 bút ghi, nhãn hiệu Alvar theo phương pháp đơn cực và điện cực trung bình trong điều kiện yên tĩnh và áp dụng các nghiệm pháp cơ năng.

Các nghiệm pháp cơ năng được áp dụng là: thở tăng cường trong 2 phút, nín thở, kích thích ánh sáng, ấn lần lượt các động mạch cảnh, nghiệm pháp đứng, nghiệm pháp ấn nhãn cầu Ashner, quay đầu.

Đối với các bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi chia thành 4 nhóm cơ bản.

Nhóm 1: điện não đồ bình thường, nhịp alpha thể hiện rõ ràng, phân bố và điều hòa tốt, theo đúng quy định.

Nhóm 2: điện não đồ có một số sóng bệnh lý, biểu hiện bằng loạn nhịp ở mức độ tương đối. Trên điện não đồ xuất hiện các sóng têta và delta có biên độ không quá 30 μV. Các sóng chậm hay các phức hợp bệnh lý có biên độ không cao đi lẻ loi. Biên độ của hoạt tính bêta tăng lên bất kể ở vùng nào của não.

Nhóm 3: điện não đồ bệnh lý rõ ràng, thể hiện bằng sự có mặt của nhóm sóng chậm têta, delta có biên độ vượt quá 30 - 50 μV chiếm tới 5-10% thời gian ghi điện não đồ. Ngoài ra còn thấy các nhóm sóng có biên độ cao kịch phát dưới dạng các sóng nhọn (sharp) sóng đỉnh (spike), xen kẽ với các phức hợp sóng đỉnh-sóng chậm (spike and wave, sahrp and slow), cơn kịch phát (paroxysmes) của các sóng chậm, ổ hoạt tính bệnh lý.

Nhóm 4: điện não đồ có điện thế khá thấp (dưới 15 - 20 μV) xen kẽ với các sóng bêta biên độ thấp bị rối loạn. Có thể có mặt từng lúc các nhóm sóng alpha, nhưng biên độ cũng không quá 15 μV.

Đối với nhóm bệnh nhân bị ngất: khi phân tích điện não đồ chúng tôi thấy rằng: gần1/2 số bệnh nhân bị ngất (46%) ghi được điện não đồ cơ sở bình thường với biểu hiện rõ hoạt tính alpha (nhóm 1). Khác hẳn nhóm làm chứng, ở nhóm này chúng tôi còn gặp khá nhiều điện não đồ có điện thế thấp (điện não đồ nhóm 4 - khoảng 24,6%), điện não đồ có số biến đổi bệnh lý (điện não đồ nhóm 2 - khoảng 20%) và điện não đồ bệnh lý rõ ràng (điện não đồ nhóm 3 - chỉ chiếm 8,4%).

Khoảng 18% trong số này điện não đồ thấy xuất hiện các nhóm sóng chậm lẻ loi, các phức hợp sóng nhọn, sóng chậm nhưng biên độ không cao. Chỉ có 6,5% thấy xuất hiện dưới dạng các nhóm sóng giống như trong bệnh động kinh. Trong những trường hợp này, theo chúng tôi, không thể loại trừ được những hình thái động kinh còn ở giai đoạn tiềm tàng.

Đối với bệnh nhân bị động kinh: nhóm điện não đồ bệnh lý lên tới 73% ngay khi ghi điện não đồ cơ sở. Khi áp dụng các nghiệm pháp cơ năng, tỷ lệ này chỉ còn tăng thêm 8,4% nữa thôi. Trong khi đó, ở nhóm bệnh nhân bị ngất, những biến đổi bệnh lý trên điện não đồ lại chủ yếu quan sát được khi áp dụng các nghiệm pháp cơ năng.

Nghiệm pháp có giá trị thông báo nhiều hơn cả là nghiệm pháp thở tăng cường (làm xuất hiện 27,5% điện não đồ có biến đổi bệnh lý và 24% điện não đồ bệnh lý rõ ràng), còn nghiệm pháp ấn lần lượt các động mạch cảnh xuất hiện 21,7% điện não đồ có một số biến đổi bệnh lý và 17% điện não đồ bệnh lý.

Giá trị thông báo của điện não đồ sẽ tăng lên nhiều nếu ta biết lựa chọn đúng nghiệm pháp cơ năng thích hợp tương ứng với những nguyên nhân gây nên cơn ngất. Thí dụ khi bị rối loạn hệ TKTV, nghiệm pháp cơ năng có giá trị nhất là nghiệm pháp đứng, nghiệm pháp Ashner, nghiệm pháp Valsava. Đối với những cơn ngất do phản xạ gây nên bởi sự tăng tính phản ứng của hệ thống thần kinh mạch máu, nghiệm pháp có hiệu quả nhất là kích thích bằng âm thanh và kích thích bằng ánh sáng.

Còn đối với các bệnh nhân bị suy yếu các mạch máu não khi bị thiểu năng tuần hoàn não ở thời kỳ tiềm tàng gây nên bởi các rối loạn tắc hẹp các mạch máu lớn, nghiệm pháp cơ năng có giá trị thông báo là ấn lần lượt vào các động mạch cảnh và quay đầu.

Những biến đổi bệnh lý thật sự rõ ràng trên điện não đồ (nhóm 3) khi bị ngất nặng gặp nhiều, gấp 2 lần so với khi ngất nhẹ hay dọa ngất. Còn tần số lặp lại các cơn ngất cũng ảnh hưởng đến các biến đổi trên điện não đồ nhưng ít hơn.

Chúng tôi còn tiến hành nghiên cứu khả năng ổn định của cơ thể đối với tình trạng thiếu dưỡng khí thể hiện bằng những biến đổi trên điện não đồ. Kết quả nghiên cứu được ghi trên băng từ và sau đó xử lý bằng máy tính điện tử M.6000 theo phương pháp đo chu kỳ các sóng. Ở nhóm bệnh nhân bị ngất chúng tôi thấy nhịp alpha chậm lại rõ rệt ở 60% số bệnh nhân, còn ở nhóm bệnh nhân khỏe làm chứng không thấy hiện tượng này.

Từ nghiên cứu trên đây chúng tôi đi đến kết luận là điện não đồ có giá trị thông báo cao đối với những người bị rối loạn ý thức kịch phát, kể cả những trường hợp không phải do động kinh. Nếu biết áp dụng các nghiệm pháp cơ năng hợp lý, điện não đồ sẽ trở nên rất có giá trị trong chẩn đoán lâm sàng, cũng như trong hội đồng giám định sức khỏe. Biểu hiện khá đặc hiệu đối với bệnh nhân bị ngất nhiều lần là hình ảnh các sóng têta, delta có biên độ cao hơn 30 - 50 μV khi áp dụng các nghiệm pháp cơ năng.

2. Giá trị chẩn đoán của điện não đồ trong bệnh động kinh

Vai trò của điện não đồ đối với bệnh động kinh cũng như vai trò của điện tâm đồ đối với bệnh nhân bị bệnh tim mạch. Người ta đánh giá như vậy bởi vì điện não đồ là phương pháp duy nhất trực tiếp ghi lại những biến đổi của hoạt tính điện bệnh lý diễn ra trong não.

Theo Jasper, điện não đồ có thể trả lời được những câu hỏi sau:

+ Có ổ động kinh ở vỏ não không?

+ Các chuỗi sóng kịch phát có phải do tổn thương tiên phát ở vỏ não hay chỉ là phản ánh từ cấu trúc dưới vỏ?

+ Có chứng cớ của một bệnh nhân não lan tỏa bao gồm cả cấu trúc của vỏ và dưới vỏ hay không?

Người ta cho rằng khoảng 80% trường hợp động kinh có thể xác định được bằng phương pháp lâm sàng nên chủ yếu nhiệm vụ của điện não đồ là xác định được vị trí của ổ động kinh.

Trong những trường hợp khó khăn nếu chỉ dựa trên các biểu hiện lâm sàng khi cơn quá thưa, không có ai được chứng kiến khi bệnh nhân lên cơn, cơn dưới dạng cụt cơn (abortivus), cơn không điển hình...thì vai trò của điện não đồ rất quan trọng.

Nếu điện não đồ không thấy thay đổi gì trong thời gian lên cơn thì có thể loại trừ chẩn đoán động kinh. Còn khi chẩn đoán lâm sàng là cơn nhỏ (petit mal) nhưng trên điện não đồ ghi trong thời gian giữa các cơn không có phức hợp kịch phát thì chẩn đoán chỉ là nghi ngờ bị động kinh mà thôi.

Nếu điện não đồ không có biến đổi nào ngay sau cơn động kinh, ta có thể loại trừ chẩn đoán động kinh và đây là tiêu chuẩn chẩn đoán phân biệt đáng tin cậy để đánh giá bản chất của cơn.

Nếu điện não đồ có các hoạt tính bệnh lý (những chớp sóng kịch phát của nhiều sóng đi thành nhóm có tần số và hình dạng khác nhau hay các loại phức hợp sóng hình kim - sóng chậm) trong thời kỳ giữa các cơn sẽ làm tăng thêm nghi ngờ cho chẩn đoán động kinh. Tuy nhiên nếu không có mặt các hoạt tính bệnh lý ấy trong một lần ghi điện não đồ, không cho phép ta loại trừ chẩn đoán động kinh mà phải tiến hành ghi điện não đồ nhiều lần, sử dụng nhiều hệ thống các chuyển đạo và các nghiệm pháp khêu gợi hoạt tính bệnh lý trên điện não đồ.

Ở những bệnh nhân bị động kinh tự phát (idiopathie) trong thời kỳ giữa các cơn, những biến đổi trên điện não đồ sẽ xuất hiện rõ ràng khi áp dụng các nghiệm pháp cơ năng (có hiệu quả nhất là phương pháp thở tăng cường). Biến đổi điển hình trên điện não đồ là các chớp sóng chậm đối xứng tần số khác nhau (thường từ 3 - 6 sóng/giây) hay là các hoạt tính kịch phát loại sóng đỉnh - sóng chậm. Mức độ biến đổi càng nhiều càng gần đến cơn.

Kết quả âm tính trong những trường hợp này có thể coi như (chứ không phải dứt khóat) không có động kinh. Thật thế, không có biến đổi trên điện não đồ trong thời kỳ giữa các cơn ở bệnh nhân có biểu hiện động kinh khá rõ trên lâm sàng không hiếm.

Trong khi đó, một số trường hợp trên lâm sàng chưa hề có biểu hiện của động kinh, nhưng trên điện não đồ lại có hình ảnh của động kinh rõ ràng. Trong những trường hợp này ta phải ghi lại điện não đồ nhiều lần. Nếu hình ảnh của động kinh vẫn tồn tại dai dẳng ta phải thông báo cho các thầy thuốc trên lâm sàng: đó là một trường hợp động kinh tiềm tàng bởi vì có thể đến một ngày nào đó hoạt tính bệnh lý sẽ lan đến một vùng khác của não và tạo ra cơn động kinh lâm sàng.

Tuy nhiên, nhiều trường hợp dù trải qua một thời gian rất lâu, thậm chí qua nhiều năm, những chuỗi sóng kịch phát khu trú ấy vẫn chỉ biểu thị cho một rối loạn chức năng ở một vùng não tương ứng. Sự bành trướng của các chuỗi sóng kịch phát sang các vùng não bên cạnh đã không xảy ra và vì thế các cơn động kinh trên lâm sàng không xuất hiện. Nguyên nhân nào đã thúc đẩy các hoạt tính bệnh lý đi tới các neuron xung quanh đến nay người ta vẫn chưa biết. Đây chính là vấn đề rất quan trọng trong động kinh. Bởi vì nếu biết được nguyên nhân và ngăn chặn được nó đừng để xảy ra thì ổ gây động kinh sẽ chỉ ở trạng thái tiềm tàng mãi mãi.

Nếu như không liên hệ chặt chẽ giữa điện não đồ và lâm sàng có thể xảy ra tình trạng nhận định không giống nhau về vị trí của ổ bệnh trên lâm sàng và điện não đồ hay không thấy ổ bệnh lý trên điện não đồ trong khi không có nghi ngờ gì về biểu hiện của cơn động kinh trên lâm sàng.

Nguyên nhân của sự bất đồng ý kiến ấy không phải bao giờ cũng lý giải được. Nhưng thông thường là do những nguồn gốc sau đây:

- Vị trí của ổ động kinh nằm ở vùng mà làn sóng từ đó phát đi không tới được điện cực thăm dò. Trong trường hợp này muốn phát hiện ổ bệnh lý ta phải sử dụng các điện cực đặc biệt.

- Những dao động điện bị dập tắt khi đi qua môi trường nằm giữa vỏ não và xương sọ. Trong trường hợp này các nghiệm pháp cơ năng rất có giá trị vì làm các hoạt tính bệnh lý mạnh lên và bộc lộ trên điện não đồ.

- Những xung động bệnh lý không đủ lớn, xuất phát từ ổ bệnh lý nhỏ bé bị hòa chung vào các xung động khác tạo nên diễn đồ điện não nhìn chung không có gì đặc biệt. Muốn phát hiện vị trí của ổ bệnh lý nhỏ nhoi ấy cần phải sử dụng nhiều điện cực, ghi nhiều chuyển đạo và áp dụng các nghiệm pháp cơ năng.

- Ổ động kinh khu trú ở vùng câm lặng của não nên không tạo ra các triệu chứng lâm sàng trong khi vẫn có các chuỗi sóng dạng động kinh trên điện não đồ (đó là trường hợp động kinh tiềm tàng).

- Cuối cùng, những triệu chứng lâm sàng về ổ tổn thương không phù hợp với phát hiện trên điện não đồ vì những chuỗi sóng bệnh lý đáng lẽ phát đi từ ổ tổn thương (ổ tiên phát) nhưng nó lại nằm vào vùng câm lặng của não hay là vùng hoạt tính bệnh lý không thể hiện được trên điện não đồ (thường gặp nhất ở mặt dưới hay mặt trong của thùy trán hay thùy thái dương). Trong khi ấy vùng tổ chức não có liên quan chặt chẽ với ổ tiên

phát lại phát đi xung động bệnh lý. Khi sóng bệnh lý phát từ ổ thứ phát như thế dễ tạo ra sai lầm cho chẩn đoán.

Chỉ có phân tích tỷ mỉ điện não đồ khi đã sử dụng các hệ thống chuyển đạo và các nghiệm pháp cơ năng khác nhau, liên hệ với chức năng của cấu trúc não và đối chiếu với các biểu hiện lâm sàng mới phát hiện chính xác được vị trí của ổ tổn thương.

Người ghi điện não đồ cần phải yêu cầu các nhà lâm sàng cung cấp các số liệu về: tuổi bệnh nhân, thời gian mắc bệnh, đặc tính của cơn, tần số cơn, thời gian xuất hiện cơn, đã điều trị gì và chẩn đoán sơ bộ.

Để chẩn đoán chính xác, nhiều trường hợp phải ghi điện não đồ lặp lại. Đấy còn là phương pháp đáng tin cậy để đánh giá diễn biến của bệnh và kết quả điều trị. Nếu hình ảnh của điện não đồ tốt lên rõ rệt sau khi điều trị bằng thuốc chống động kinh, có thể coi là bằng chứng gián tiếp để ta khẳng định chẩn đoán.

3. Điện não đồ trong các thể bệnh động kinh

Điện não đồ được coi là phương pháp có hiệu quả nhất để chẩn đoán bệnh động kinh. Trên thực tế chúng ta thường chỉ ghi được điện não đồ ở thời kỳ giữa các cơn. Dưới đây chúng tôi xin trình bày hình ảnh điện não đồ giữa các cơn động kinh:

3.1. Cơn động kinh toàn thể

3.1.1. Loại động kinh cơn lớn:

Theo Kershman và cộng sự (1951), 20 - 30% trường hợp điện não đồ của nhóm bệnh nhân này bình thường. Ở những bệnh nhân còn lại điện não đồ thường có biểu hiện loạn nhịp đối xứng lan tỏa hay khu trú ở mức độ nào đó. Nhiều trường hợp trên điện não đồ ghi được các chớp sóng nhọn, sóng đỉnh, các nhóm sóng delta, têta, những chuỗi sóng kịch phát đa dạng. Trái với

những tài liệu kinh điển, ở những bệnh nhân không có biểu hiện của động kinh cơn lớn, trên điện não đồ vẫn có thể ghi được các phức hợp sóng đỉnh - sóng chậm đối xứng ở hai bán cầu chiếm tới 14,5% trường hợp (theo Jasper) và 20 - 25% (theo I.S. Egarava). Trong những trường hợp này phức hợp sóng đỉnh - sóng chậm thường nhanh khoảng 3,5 - 4,5 chu kỳ/giây. Mức độ biểu hiện bệnh lý trên điện não đồ ở thời kỳ giữa các cơn phụ thuộc vào tần số cơn. Biểu hiện thật mạnh mẽ khi cơn xảy ra thường xuyên, còn khi cơn thưa thớt (1 - 2 cơn trong một năm) điện não đồ thường ở ranh giới bình thường.

3.1.2. Loại động kinh cơn nhỏ:

Trong thời gian giữa các cơn, điện não đồ thường bình thường hay ở trong giới hạn bình thường. Ở trẻ em và người ít tuổi, điện não đồ rất không ổn định. Ở người lớn, các phức hợp sóng nhọn - sóng chậm ghi được khá thường xuyên (60% theo Jasper và 70% theo I.S. Egorava) mang tính kịch phát đối xứng ở cả hai bán cầu và chớp sóng chậm, sóng nhọn đối xứng có chu kỳ. Nhiều khi, trong những trường hợp bị động kinh cơn nhỏ sau sang chấn có thể quan sát thấy ổ bệnh lý trên điện não đồ.

3.1.3. Loại tâm thần vận động:

Loại động kinh này không thể dựa hẳn vào điện não đồ. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân trên điện não đồ vẫn có thể gặp các cơn kịch phát đối xứng loại sóng đỉnh - sóng chậm, các chớp sóng delta và sóng đỉnh, những chuỗi sóng hình kim không đối xứng lan tỏa. Gibbs và cộng sự lại cho rằng đối với những bệnh lý này, biểu hiện đặc hiệu trên điện não đồ lại là những sóng có biên độ thấp đi với những chuỗi sóng hình kim dương tính.

Còn trong những cơn động kinh toàn thể có co giật, trên điện não đồ thường quan sát thấy những biến đổi lan tỏa có chu kỳ, những sóng đỉnh lộn xộn kéo dài, những chuỗi sóng kịch phát dạng: sóng đỉnh - sóng chậm, nhiều cấu tử sóng hình kim.

Tuy nhiên cần chú ý rằng tất cả những mô tả trên đây, những biến đổi trên điện não đồ trong một chừng mực nào đó đặc trưng cho bệnh động kinh, nhưng tiếc rằng không có giá trị tuyệt đối. Thật vậy, những biến đổi đó còn có thể gặp trong những bệnh khác của não. Do đó ta chỉ đặt kết luận chẩn đoán khi đã nắm chắc được những biểu hiện về lâm sàng. Còn đương nhiên, khi không có những rối loạn đã mô tả trên điện não đồ, ta cũng không thể kết luận: bệnh nhân không bị động kinh.

Đồng thời chúng ta cũng không thể quên rằng những bất thường lan tỏa gặp trên điện não đồ của bệnh nhân bị động kinh ở thời kỳ giữa các cơn bao giờ cũng vượt rất xa so với sự có mặt của chúng ở người khỏe mạnh. Ngoài ra còn thấy những hoạt tính bệnh lý rõ ràng nhất thường thấy ở những bệnh nhân có hội chứng phức tạp hơn, những cơn động kinh xảy ra thường xuyên, mất trí và có biến đổi về nhân cách.

3.2. Cơn động kinh cục bộ

Trong thời gian giữa các cơn, điện não đồ thường không thay đổi. Nếu có biến đổi khu trú, hình ảnh thường rất đa dạng: những chớp sóng nhọn khu trú hay sóng chậm, những hoạt tính nhanh, biên độ cao hay chậm khu trú không điều hòa, đôi khi lại có các phức hợp sóng nhọn - sóng chậm.

Tuy nhiên, biểu hiện đặc hiệu nhất cho ổ bệnh lý là nơi tập trung các sóng đỉnh 2 pha hay 1 pha đi thành chuỗi kéo dài trong khoảng 15 - 60 mili giây. Nhiều khi cùng với những sóng đỉnh, ta còn gặp các sóng nhọn. Những sóng nhọn này có thể xuất hiện thành từng chớp sóng đi lẻ loi hay lặp lại theo nhịp có chu kỳ trên điện não đồ trong một vài giây.

Để phát hiện được những ổ hoạt tính bệnh lý, cần phải sử dụng nhiều điện cực với nhiều chương trình ghi.

Khi ổ bệnh lý nằm ở giữa của bán cầu não, trên điện não đồ thường ghi được các phức hợp sóng đỉnh - sóng chậm dưới dạng

các chớp sóng đồng bộ ở cả hai bên bán cầu. Theo ý kiến của Tiikel, những phức hợp này được tạo thành do có các chuỗi sóng bệnh lý từ ổ nào đó phát đi tới các cấu trúc dưới vỏ não, rồi sau đó lôi cuốn cả vỏ não tạo ra các hoạt tính bệnh lý thứ phát. Để mô tả hoạt tính này, Tiikel đã đưa ra thuật ngữ "đồng bộ hai bên thứ phát" để phân biệt với "đồng bộ hai bên tiên phát" khi ổ động kinh nằm ở vùng dưới vỏ não. Khác với loại tiên phát, sự lặp lại các phức hợp sóng đỉnh - sóng chậm của đồng bộ hai bên thứ phát kém nhịp nhàng hơn. Tần số của chúng có thể thấp hơn 2 - 2,3 chu kỳ/giây hay cao hơn 3 chu kỳ/giây (4 - 6 chu kỳ/giây) thường kém điều hòa và không đối xứng, biên độ ở bên tổn thương cao hơn. Không có sự chuyển pha ở những vùng đối xứng của vỏ não cả hai bán cầu và chỉ thấy rõ ở các chuyển đạo dọc theo đường thẳng đứng. Biên độ của hoạt tính nên ở bên não bị tổn thương hơi hạ thấp, và hình ảnh đó càng trở nên rõ ràng sau khi tiêm thuốc ngủ vào tĩnh mạch.

Khi ổ bệnh lý khu trú ở vùng trán hay vùng thái dương, biên độ của điện thế sinh vật trong các ổ "soi gương" thường không thấp hơn so với biên độ ở vùng có tổn thương, vì thế chỉ dựa vào điện não đồ để xác định vị trí của ổ bệnh lý không phải bao giờ cũng dễ dàng.

Trong trường hợp này nếu tiêm thuốc ngủ vào tĩnh mạch, ta sẽ thấy hiện tượng tăng biên độ của những nhịp nhanh xuất hiện vào lúc thuốc bắt đầu có tác dụng, hoạt tính nền ở vùng não tổn thương sẽ thấp hơn so với bán cầu đối diện.

Nghiệm pháp này không những xác định được bán cầu não tổn thương mà còn xác định được mức độ lan tỏa của ổ bệnh lý. Khi dùng điện cực xương bướm, tùy theo đặc điểm của các sóng đỉnh, ta có thể suy ra được nơi phát sinh của chúng. Nếu là sóng đỉnh một pha có thể nghĩ đến ổ tổn thương khu trú ở vùng trước - dưới thùy thái dương.

Người ta thấy rằng khi có tổn thương lớn ở vỏ não, hình ảnh của ổ động kinh có thể quan sát thấy ở nhiều vùng khác nhau.

Thêm vào đó trong những lần ghi điện não đồ khác nhau, mức độ bệnh lý biểu hiện có thể cũng khác nhau, phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân và những nguyên nhân khác chưa được sáng tỏ trong thời điểm ghi điện não đồ. Hình ảnh của điện não đồ thay đổi luôn luôn như thế gây cho chúng ta ấn tượng là ổ động kinh đã di chuyển.

Thật ra, ổ động kinh có chiều hướng di chuyển về phía trước và có khi còn biến hẳn đi khi theo dõi về điện não đồ và lâm sàng ở trẻ em. Sự phát triển não bộ của trẻ em đã gây nên hiện tượng ấy. Khi trẻ em lớn lên, tần số các cơn động kinh thường thưa đi và có khi hết hẳn là vì vậy. Thông thường biểu hiện lâm sàng đã tốt lên trong khi những biến đổi trên điện não đồ vẫn còn dai dẳng.

Khi ổ động kinh nằm quá sâu, điện não đồ chỉ ghi được các hoạt tính chậm hay các điện thế sinh vật có biên độ thấp.

Còn vấn đề khi nào hình ảnh của điện não đồ ở thời kỳ giữa các cơn lại chuyển thành các hoạt tính bệnh lý đặc trưng cho cơn động kinh đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ.

Những nghiên cứu trong thực nghiệm của Ralston (1958) đã cho thấy rằng 90% trường hợp cơn động kinh phát triển bắt đầu bằng hiện tượng tăng tính nhịp nhàng, biên độ và thời gian của các chuỗi sóng, kết hợp với các sóng đỉnh đi lẻ loi cùng với sự lan tràn của các sóng ấy vượt ra ngoài ranh giới của các ổ động kinh.

Chỉ một số ít trường hợp cơn động kinh phát triển bắt đầu bằng tăng biên độ và tần số của các chuỗi sóng bệnh lý trên điện não đồ đã có ở thời kỳ giữa các cơn, biến các hoạt tính bệnh lý ấy trở nên đều đặn hơn.

3.3. Chẩn đoán vị trí ổ động kinh

Chẩn đoán vị trí ổ động kinh ngày càng trở thành một yêu cầu cấp thiết để phục vụ cho điều trị động kinh bằng phẫu

thuật. Để đạt được yêu cầu này ta phải xác định được biến đổi trên là lan tỏa hay khu trú và ở mức độ như thế nào rồi từ đó tìm ra ổ động kinh chủ yếu nhất nằm ở đâu.

Đặc tính của dòng điện sinh vật ổ động kinh phụ thuộc rất nhiều vào quá trình bệnh lý gây ra cơn động kinh (u, sẹo, viêm nhiễm, do mạch máu, v.v...). Nhìn chung biểu hiện của dòng điện sinh vật của ổ động kinh thường đa dạng hơn so với các ổ tổn thương khác của não. Những biến đổi khu trú thường xuất hiện trên nền điện não đồ đã biến đổi ở một mức độ nào đó. Nếu mức biến đổi chỉ ở mức độ không đáng kể, sẽ thấy chính nhịp cơ bản bị xáo trộn dưới các dạng sóng chậm, sóng nhọn đi lẻ loi hay thành chuỗi, các sóng đỉnh nhiều pha, các phức hợp sóng nhọn - sóng chậm, các phức hợp "đỉnh sóng".

Khi chẩn đoán vị trí của ổ động kinh phải chú ý đến vùng bị biến đổi thường xuyên, hình thái bệnh lý rất khác nhau qua các lần ghi. Ở vùng ổ động kinh qua những lần ghi khác nhau, có thể lần lượt thấy xuất hiện: các hoạt tính chậm, các sóng nhọn, nhịp cơ sở bị rối loạn, v.v... phụ thuộc vào tình trạng chức năng của bệnh nhân và đặc biệt vào thời điểm ghi điện não đồ: trước cơn, trong cơn và sau cơn hay vào thời gian giữa các cơn động kinh.

Trước cơn, vùng có ổ động kinh thường trội lên các sóng nhọn, sóng đỉnh và sẽ tăng lên rất nhiều khi cơn động kinh xuất hiện. Ngay sau cơn động kinh hoạt tính thường hạ thấp và sau đó đến lượt các sóng chậm vượng lên.

Các nghiệm pháp cơ năng áp dụng khi ghi điện não đồ trong chẩn đoán động kinh được sử dụng rất rộng rãi. Đối với người lớn, thường dùng nghiệm pháp thở tăng cường, kích thích bằng ánh sáng, dùng thuốc Cardiazol, Metrazol, kết hợp sử dụng ánh sáng theo nhịp và dùng thuốc (gọi là nghiệm pháp "ánh sáng - Cardiazol, ánh sáng - Metrazol").

Nhiều tác giả còn nói đến giá trị chẩn đoán rất có hiệu quả của nghiệm pháp kích thích bằng ánh sáng bùng phát (trigger)

đặc biệt đối với trẻ em. Khác với u não, trong động kinh hiện tượng tăng cường các hoạt tính chậm và hoạt tính nhọn biên độ cao rất có ý nghĩa trong chẩn đoán vị trí ổ tổn thương.

Khi cơn động kinh xảy ra vào lúc ghi điện não đồ có dùng nghiệm pháp kích thích ánh sáng theo nhịp, kích thích ánh sáng bùng phát... cần phải đặc biệt chú ý đến vùng xuất hiện các biểu hiện bệnh lý đầu tiên vì đó chính là vùng của ổ động kinh .

Biến đổi của hoạt tính nền và đặc điểm của quá trình bệnh lý:

Những biến đổi của điện não đồ ở thời kỳ giữa các cơn mô tả trên đây có thể gặp trên một nền điện não đồ gần như bình thường trong khi đó nhiều quá trình bệnh lý (như sẹo, teo đét) biến đổi về cấu trúc não do sang chấn, các tổn thương do nhiễm khuẩn hay mạch máu, các quá trình thóai hóa hay tăng sinh là nguyên nhân gây nên những cơn động kinh đã làm biến đổi hoạt tính nền không những giúp cho xác định được bên bán cầu não bị tổn thương mà còn xác định được bản chất của tổn thương đó. Thí dụ như khi có sẹo kích thước nhỏ, nhịp nền gần như không thay đổi, trên điện não đồ khi ấy chỉ thấy xuất hiện các ổ chuỗi sóng hình kim và sóng có tần số cao. Khi sẹo to hơn, trên điện não đồ sẽ ghi được những quãng dài các sóng nhọn và sóng chậm. Nếu bị teo, hình ảnh của điện não đồ sẽ phục thuộc mức độ teo và kích thước vùng não bị teo.

Nếu vùng teo lớn, bao gồm cả vùng vỏ não và cả cấu trúc dưới vỏ, trên điện não đồ sẽ thấy có biểu hiện loạn nhịp lan tỏa với nhiều ổ chuỗi sóng bệnh lý: sóng nhọn, sóng đỉnh và các phức hợp kịch phát. Nếu teo chủ yếu ở vỏ não, phụ thuộc vào mức độ teo, hoạt tính nền sẽ bị hạ thấp biên độ đến một mức độ nào đó. Có khi nhịp nền biến đi và thay thế vào đó là các hoạt tính delta, têta biên độ thấp.

Trong trường hợp quá trình teo khu trú, trên điện não đồ sẽ thấy xuất hiện vùng im lặng điện hoàn toàn ở mức độ nào đó (vùng các tế bào thần kinh đã bị chết) cùng với nhiều ổ sóng nhọn.

Đối với các quá trình phá hủy (đặc biệt là ung thư) đang ở thời kỳ tiến triển, biểu hiện đặc trưng nhất là các hoạt tính chậm không điều hòa bao quanh các ổ sóng đỉnh, sóng nhọn (cần nhớ rằng không nên ghi điện não đồ ngay sau các cơn động kinh vì khi ấy trên điện não đồ thường có nhiều sóng chậm làm ta dễ lầm lẫn trong chẩn đoán).

Chúng ta đều biết rằng tổ chức não bị tổn thương không có hoạt động điện, không có khả năng phát ra điện thế sinh vật. Những neuron thần kinh ở ngay xung quanh vùng não bị tổn thương vẫn sống mặc dù bị kích thích do thiếu oxy, rối loạn chuyển hóa khu trú. Vùng ranh giới bao quanh những ổ tổn thương có hình thái như thể chính là nguồn phát sinh các chuỗi sóng bệnh lý hay là ổ động kinh như chúng ta thường nói.

Vì thế khi có ổ tổn thương lớn trong não, trên điện não đồ có thể thấy một số ổ như vậy nằm xung quanh vùng tổn thương ấy, thậm chí ở nhiều vùng khác nhau của não.

Chúng ta đều biết rằng những biến đổi nhiều nhất trên điện não đồ xảy ra ở nơi có những neuron ở gần ngay ổ đã bị biến đổi về hình thái, còn ở xa ổ tổn thương những biến đổi sẽ giảm dần đi. Tuy nhiên những biến đổi trên điện não đồ còn phụ thuộc vào những đặc điểm cấu trúc chức năng và những mối liên hệ giữa các vùng não. Do đó nhiều khi ta phát hiện được những ổ sóng hình kim ở khá xa nơi tổn thương (đặc biệt ở vùng trán và vùng thái dương sau) và thậm chí ở vùng tương tự bên cầu não đối diện, ta cũng ghi được các sóng chậm do sự lan truyền của các xung động bệnh lý truyền đi theo đường vỏ não - đồi thị - vỏ não.

Ảnh hưởng của lứa tuổi trên điện não đồ của bệnh nhân bị động kinh:

Khi phân tích điện não đồ của bệnh nhân bị động kinh, cần phải chú ý đến lứa tuổi. Những nghiên cứu trong lâm sàng và thực nghiệm cho thấy ngưỡng kích thích của các tế bào thần

kinh và khả năng đáp ứng bằng các cơn co giật khi kích thích ở trẻ em so với người lớn thấp hơn nhiều.

Vì thế ở trẻ sơ sinh và trẻ em nhỏ tuổi ta hay gặp những cơn động kinh toàn thể co giật cơ và co thắt phản xạ. Trong thời gian này thấy xuất hiện các chuỗi sóng kịch phát ngắn không điều hòa. Vào khoảng 3 tháng tuổi, trên điện não đồ sẽ xuất hiện các chớp sóng chậm đồng bộ cả hai bên bán cầu. Chỉ sau 3 tuổi mới thấy được các chuỗi sóng kịch phát sóng đỉnh, sóng chậm rõ ràng cùng với hiện tượng vắng ý thức thường chỉ gặp ở trẻ em.

Nguyên nhân của những cơn co giật ở trẻ em thường gặp nhất là do di truyền và do sang chấn sọ não trong thời gian sinh đẻ và trong những năm đầu tiên sau khi ra đời. Tuy nhiên, vì não chưa phát triển hoàn chỉnh, chúng ta ít gặp được hình ảnh tổn thương khu trú trên điện não đồ dưới dạng những ổ bệnh lý mà biến đổi nhiều nhất chỉ thấy ở hoạt tính nền và các hoạt tính bệnh lý lan tỏa.

Dần dần cùng với tổ chức não được hoàn thiện, những chớp sóng chậm đồng bộ ở cả hai bên bán cầu sẽ mất dần đi. Đến tuổi dậy thì, những phức hợp kịch phát sóng đỉnh - sóng chậm sẽ thưa đi và không kéo dài như trước. Trên điện não đồ sẽ rõ dần các ổ hoạt tính bệnh lý. Trên lâm sàng những cơn co giật toàn thể nhiều khi xen kẽ với những cơn cục bộ.

Theo Kershman, số ổ bất thường trên điện não đồ từ 32% đối với trẻ em 8 tuổi sẽ tăng lên 51% đối với lứa tuổi từ 25 - 40. Trong khi đó những biến đổi đồng bộ ở hai bán cầu giảm dần từ 41% ở lứa tuổi thanh niên xuống còn 7% khi đã trên 56 tuổi.

Nếu ghi điện não đồ có hệ thống, ta có thể thấy ổ bệnh lý di chuyển từ vùng đỉnh - chẩm đến vùng thái dương và sau đó lại di chuyển đến vùng cực thái dương khi tuổi của bệnh nhi lớn dần lên.

Tuy nhiên, có nhiều bệnh nhân bị động kinh, quá trình "khu trú hóa" các hoạt tính bệnh lý như trên không xảy ra. Các

hoạt tính ấy cứ tồn tại ở dạng lan tỏa mãi. Trên lâm sàng vẫn biểu hiện có cơn động kinh toàn thể. Các tác giả đã giải thích hiện tượng này là do những đặc điểm về sinh lý bệnh học của não, về ảnh hưởng của các bệnh gian phát (maladie intercurrent), tác động của quá trình điều trị hay do bẩm sinh (có thể do di truyền) và cũng có thể là do lan tỏa dị thường khi não phát triển (Lennox, 1960).

B. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Do động kinh có nhiều hình thái lâm sàng rất phong phú, đa dạng, phức tạp nên không thể đặt chẩn đoán xác định ngay từ ban đầu.

Chẩn đoán xác định thường là rất khó, vì thầy thuốc không có điều kiện trực tiếp quan sát cơn động kinh, vì vậy cần phải dựa vào những căn cứ sau:

Kết quả hỏi bệnh cặn kẽ và có hệ thống, ghi điện não đồ, quan sát cơn co giật hoặc thông qua mô tả của những người đã thị sát được cơn và những tồn tích do hậu quả của những cơn co giật (vết sẹo, bỏng...), khám lâm sàng (đặc biệt chú trọng về khám thần kinh và tâm thần), các khám xét cận lâm sàng và các chuyên khoa liên quan khác rất có ý nghĩa trong chẩn đoán.

Cụ thể cần đi sâu vào mấy hướng chính sau:

- Hỏi bệnh: hoàn cảnh đẻ ra, khi đẻ dễ hay khó, đẻ ra có khóc được hay không? Bố mẹ có mắc bệnh giang mai, động kinh không?

Về cơn động kinh, thời gian và hoàn cảnh xuất hiện cơn đầu tiên, tính chất và cách tiến triển của những cơn trước? cơn tái diễn như thế nào? (tần số, nhịp độ, loại, kiểu co giật, có mất ý thức trong cơn? Những yếu tố làm xuất hiện cơn: cảm động, sợ hãi, uống rượu, ngủ nhiều, v.v...).

- Ghi điện não đồ: mỗi thể có những kiểu rối loạn sóng điện não đồ đặc trưng. Khoảng cách giữa các cơn động kinh, hình

ảnh điện não đồ có thể bình thường. Đây là xét nghiệm cơ bản không thể thiếu trong chẩn đoán động kinh.

- Các xét nghiệm cận lâm sàng khác: tùy theo cần thiết của mỗi người bệnh, có thể cân nhắc lựa chọn cho làm chụp X quang sọ (thẳng, nghiêng). Chọc ống sống thắt lưng (nếu không có phản chỉ định). Nếu cần, và do chuyên khoa thần kinh chỉ định, có thể cho chụp động mạch não. Hiện nay kỹ thuật chụp hình ảnh hiện đại như chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ hạt nhân có khả năng chẩn đoán chính xác nguyên nhân một số thể động kinh do tổn thương thực thể ở não.

- Khám đáy mắt (có ứ phù đĩa thị, dị dạng động mạch? v.v...), nếu cần thì khám thị trường, thị lực để chẩn đoán nguyên nhân động kinh.

- Khám tai, mũi, họng (cần chú trọng khám tai hơn).

- Đặc biệt về khám thần kinh - tâm thần: cần khám có hệ thống về thần kinh, chú trọng phát hiện tổn thương các dây thần kinh sọ não và hội chứng tăng áp nội sọ. Phải quan tâm tới khám tâm thần vì trong động kinh có thể có tâm thần tương đương, dễ bị bỏ sót.

C. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Trước tiên cần đặt chẩn đoán phân biệt với những cơn không phải động kinh, có những rối loạn vận động, cảm giác hay rối loạn ý thức, đặc biệt là những cơn thần kinh thực vật,... như đã phân tích cụ thể ở chương 1.

Để giúp cho chẩn đoán phân biệt và xác định nguyên nhân động kinh, cần thiết có thể chỉ định cho làm các *xét nghiệm bổ trợ khác:*

Chụp X quang sọ não: có thể giúp phát hiện các vôi hóa bệnh lý (u, hội chứng thần kinh - da, ký sinh trùng...) và đánh giá các di chứng tổn thương xương của các chấn thương sọ não.

Chụp mạch máu não: có thể phát hiện các dị dạng động - tĩnh mạch, u màng não.

Chụp cắt lớp vi tính sọ não: hiện nay, chụp cắt lớp vi tính là một xét nghiệm cần thiết cho mọi cơn động kinh xảy ra không có nguyên nhân rõ rệt. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não bất thường phụ thuộc chặt chẽ vào cách chọn bệnh nhân và thể điện não - lâm sàng của động kinh. Tỷ lệ kết quả bất thường tăng lên rất nhiều ở các bệnh nhân có tổn thương thần kinh khu trú hoặc có bất thường thành ổ trên điện não đồ.

- Trong động kinh toàn thể hoặc cục bộ tự phát nếu đã đủ các tiêu chuẩn, chụp cắt lớp vi tính thường ít có giá trị.

- Trong động kinh toàn thể triệu chứng, rất thường thấy các tổn thương teo não khu trú hoặc lan tỏa.

- Trong động kinh cục bộ không phụ thuộc loại tự phát, chụp cắt lớp vi tính là một chỉ định bắt buộc.

Nghiên cứu nhấn mạnh rằng chỉ định chọn lọc các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị động kinh là quan trọng hơn nhiều so với chỉ định chụp cắt lớp hàng loạt ở tất cả các bệnh nhân động kinh.

Mặt khác, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu bất thường cũng phụ thuộc vào tuổi xuất hiện động kinh.

- Trong năm đầu tiên sau đẻ, cho thấy các tỷ lệ lớn các chụp cắt lớp vi tính có tổn thương bẩm sinh hoặc mắc phải trong thời kỳ sơ sinh.

- Trong thời kỳ nhi đồng và thiếu niên, có rất ít bất thường trên phim chụp cắt lớp.

- Ở người lớn, các bất thường tăng theo tỷ lệ thuận với tuổi. Đặc biệt chụp cắt lớp sọ não được chỉ định ở những bệnh nhân khởi phát muộn như động kinh cục bộ có hoặc không có triệu chứng thần kinh khu trú.

Ở các bệnh nhân động kinh, chụp cắt lớp vi tính bình thường hoặc cho thấy teo não lan tỏa với các mức độ khác nhau trong 65 - 85% các trường hợp. Teo não cục bộ, tìm thấy trong 4 -16% trường hợp, khối u hoặc nhồi máu não được tìm thấy dưới 5%, dị dạng mạch máu não dưới 2% trường hợp.

Chụp cộng hưởng từ: là một phương pháp phát hiện những cấu trúc bất thường và tổn thương của não mà chụp cắt lớp vi tính không nhìn thấy được trong động kinh. Chụp cộng hưởng từ nhạy cảm hơn nhiều so với chụp cắt lớp vi tính trong các thăm dò tổn thương khu trú. Các thuận lợi chủ yếu là không có yếu tố nhiễu do xương, chất lượng hình ảnh cao. Kết quả cho thấy 1/3 - 1/4 các trường hợp động kinh thùy thái dương có chụp cắt lớp bình thường nhưng kết quả của cộng hưởng từ lại là bệnh lý. Tính ưu việt biểu hiện rõ đối với thăm dò dị dạng mạch máu nhỏ hoặc các tổn thương thần kinh đệm có kích thước nhỏ có khả năng điều trị ngoại khoa.

- Bình thường: kết quả cho thấy sự toàn vẹn của vỏ não, chất trắng, sự bình thường về hình thể các não thất và cuộn não, sự bình thường về tín hiệu của các nhân xám trung ương.

Trong trường hợp nghi ngờ phải bổ sung bằng khám xét giải phẫu với độ phân giải cao, T1 có thể dùng thuốc cản quang. Đặc biệt khi sự bình thường về hình thể có mâu thuẫn với bảng lâm sàng, có thể cho thấy dấu hiệu bệnh lý não dưới dạng các nốt vôi hóa mà không thấy được trên phim chụp cộng hưởng từ.

- Chụp cộng hưởng từ có thể cho thấy các dạng bất thường:

+ Những bất thường lan tỏa: các bất thường về hình thái học bên ngoài của não hoặc xung quanh não thất.

+ Những bất thường khu trú: khi tìm được những bất thường này có thể chính thức được coi là ổ gây động kinh về mặt giải phẫu.

U não là một tổn thương mà người ta hay tìm kiếm khi đứng trước một bệnh cảnh động kinh cục bộ, nhất là khi không

có đáp ứng đối với điều trị. Trong thực tế ít gặp ở trẻ em, chỉ khoảng 15% u não ở bán cầu đại não và đa số không có biểu hiện động kinh.

Dị dạng động - tĩnh mạch cũng được xem là nguyên nhân thường gặp của động kinh.

Xơ cứng và teo thùy thái dương giữa, một nguyên nhân kháng thuốc của động kinh thái dương.

Tất cả tổn thương nhiễm trùng hoặc ký sinh trùng có thể khởi đầu bằng động kinh. Bệnh ấu trùng sán lợn là nguyên nhân đầu tiên của động kinh cục bộ.

- Chỉ định:

+ Động kinh toàn thể nguyên phát: chỉ cần chụp cộng hưởng từ là đủ nếu không thấy bất thường.

+ Động kinh toàn thể thứ phát: chụp cộng hưởng từ để tìm một bất thường của não.

+ Động kinh cục bộ lành tính: không cần làm chẩn đoán hình ảnh.

+ Động kinh cục bộ triệu chứng: chỉ định bắt buộc để tìm nguyên nhân và kiểm tra hàng tuần để theo dõi tiến triển của bệnh. Đặc biệt trong trường hợp có chỉ định điều trị phẫu thuật, chụp cộng hưởng từ giúp khu trú ổ tổn thương và có kế hoạch điều trị.

IV. CÁC HÌNH THÁI LÂM SÀNG CỦA ĐỘNG KINH

A. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Do bản chất rất phức tạp của động kinh nên từ trước đến nay đã có nhiều định nghĩa khác nhau của nhiều tác giả trên thế giới, khó có một định nghĩa thật đầy đủ. Tuy nhiên chúng

tôi thấy cần đưa ra một định nghĩa bao hàm nhiều mặt của động kinh như sau:

Cơn động kinh là một phương thức phản ứng đặc biệt của hệ thần kinh trung ương, gây rối loạn hàng loạt các chức năng của não (ý thức, vận động, cảm giác, giác quan...) do sự phóng điện kịch phát và tăng đồng bộ hóa xảy ra tự phát từ các neuron của vỏ não bị kích thích quá mạnh.

2. Trong thực hành lâm sàng, người ta thường phân tách ra

- Những cơn động kinh triệu chứng, đôi khi rất đột xuất, xảy ra do một trạng thái đau tạm thời của não.

- Những cơn động kinh mang tính chất tái diễn, biểu hiện của một bệnh não mạn tính, tiến triển hay không, hoặc có một rối loạn chức phận riêng biệt mà bản chất còn chưa biết được, đôi khi có tính chất gia đình (động kinh vô căn).

Dựa vào lâm sàng và điện não đồ, người ta phân ra 3 loại chính: động kinh toàn thể (cơn động kinh lớn), cơn động kinh nhỏ và động kinh cục bộ. Ngoài ra còn nhiều loại động kinh khác hiếm gặp, rất phức tạp.

Động kinh toàn thể được coi như là một thể hội tụ của tất cả các loại động kinh, vì thực chất các thể động kinh nào cũng có thể trở thành biến chứng động kinh toàn thể.

Về cơ chế bệnh sinh, tuy đến nay vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ nhưng nói chung người ta đã xác định được rằng, sự xuất hiện cơn động kinh là do sự tăng cao và đồng bộ - hóa của hiện tượng phóng điện ở những vùng chất xám của não. Cơn động kinh toàn thể (cơn động kinh lớn) xuất hiện là do những rối loạn điện - sinh lý đồng thời ở toàn bộ não, trái lại những cơn động kinh cục bộ lại khởi phát từ một khu vực hạn chế của vỏ não, rồi từ đó những rối loạn điện sẽ lan tràn dần dần đến những khu vực vỏ não liên hợp và nhân xám trung ương. Do đó

có thể gặp nhiều thể động kinh rất phức tạp và đa dạng trên lâm sàng.

Động kinh có thể xuất hiện ở tất cả mọi người, không kể lứa tuổi và giới tính. Tùy theo thể trạng, tuổi, thời kỳ phát triển tâm sinh lý (dậy thì, kinh nguyệt, sơ sinh...) với ngưỡng co giật riêng của từng cá thể khác nhau, mà mỗi người sẽ có những phản ứng khác nhau (động kinh toàn thể, cục bộ, đơn thuần, hỗn hợp, kết hợp các thể động kinh...) đối với những yếu tố gây bệnh trong từng thời điểm, môi trường sinh thái và điều kiện hoạt động của đời sống. Người ta đã ước tính có khoảng 10% loài người trên điện não đồ đã có sẵn những sóng co giật động kinh "tiềm tàng" (sóng dạng động kinh đơn độc, lẻ tẻ) và khoảng 5% loài người có trạng thái dễ xuất hiện phản ứng động kinh đối với những biến đổi nội môi hay ngoại môi (bắt đầu mang thai nghén, nghiện rượu, ứ nước trong cơ thể, ăn quá nhiều chất dinh dưỡng, dưới trời nắng, chuyển mùa thu, thời tiết).

B. CƠN ĐỘNG KINH LỚN

Cơn động kinh lớn (grand mal - épilepsia) còn được gọi là cơn động kinh toàn thể, động kinh lan tỏa hay động kinh chưa rõ nguyên nhân, là loại cơn co giật toàn thân, điển hình, thường gặp của bệnh động kinh. Đó là do sự phóng điện kịch phát đồng thời của các neuron ở toàn bộ vỏ não.

1. Lâm sàng

1.1. Trước khi lên cơn động kinh thực sự

Thường xuất hiện những dấu hiệu báo trước cơn (aura) xa (một vài ngày, một vài giờ) hoặc gần (ngay trước khi lên cơn co giật toàn thân). Mỗi bệnh nhân có biểu hiện riêng, mang tính chất định hình, bao giờ cũng có dấu hiệu báo cơn giống nhau. Nói chung, dấu hiệu báo cơn rất đa dạng, nhiều vẻ khác nhau theo nhiều kiểu: trạng thái toàn thân (mệt mỏi, đau mình, đau

đầu, rối loạn ngủ, tăng cảm với kích thích...), kiểu vận động (chớp mắt, nghiến răng, nhai, mút, chân tay vận động nhanh, nắm chặt hay xòe bàn tay, cơn vụt chạy...), kiểu cảm giác (cảm giác kiến bò, rát bỏng, tê bì ở một vùng nào đó của cơ thể, chóng mặt, bồng bềnh...), kiểu giác quan (có những ảo giác về nhìn, nghe, ngửi, vị giác rất phức tạp, mà các sự vật này không có trong thực tế khách quan), dấu hiệu báo cơn giao cảm (tim đập nhanh, hồi hộp, buồn nôn, nấc, chảy nước dãi, đau nung nấu vùng thượng vị, cảm giác nghẹt thở...), kiểu ngôn ngữ (phát âm vô nghĩa một từ, một câu nào đó...), có khi lại có kiểu tâm thần (lo lắng, tức giận, hoảng sợ hoặc ngây ngất, khóai cảm...).

Người ta phải theo dõi, quan sát tỷ mỉ các loại dấu hiệu báo cơn này vì thực chất đó là cơn cục bộ, khu trú tại một khu vực của não, rồi sau sẽ lan tràn ra toàn bộ não (cơn co giật toàn thân), nên nó có ý nghĩa chẩn đoán định khu cơn động kinh lớn.

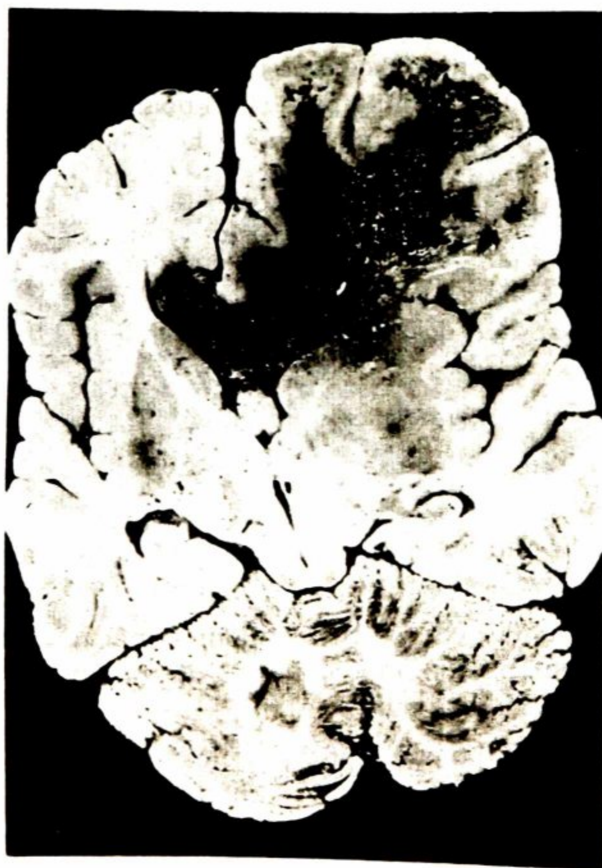
1.2. Cơn co giật toàn thân

Bệnh nhân mất ý thức đột ngột, ngã bổ nhào xuống bất cứ đâu, nhiều khi kèm theo tiếng thét đặc biệt do co thắt khe thanh môn và co cứng các cơ ngực. Cơn co giật tiếp theo lần lượt theo 3 giai đoạn:

- Giai đoạn co cứng: chân tay duỗi cứng, đầu giật ra phía sau, đôi khi quay về một bên, hàm khít chặt, răng nghiến. Lồng ngực và cơ hoành bất động ở tư thế thở ra gắng sức: ngừng thở kèm ngạt, mặt trở nên xanh tím, mạch nhanh, huyết áp tăng, đồng tử giãn và không có phản ứng với ánh sáng. Cơn kéo dài từ 15 - 20 giây, tối đa đến 1 phút, rồi người bệnh thở một cái sâu, ầm ĩ và chuyển sang giai đoạn sau.

- Giai đoạn co giật: xuất hiện những cái giật đột ngột các cơ chân tay, mắt, cổ và thân, sức cơ co lúc mạnh, lúc yếu, nhịp độ đều đặn. Mặt nhăn nhó, mắt trợn trừng. Đặc biệt, lưỡi bị đẩy ra ngoài từng cái một, tương đối nhanh, hàm răng khít chặt; do đó

dễ cắn phải lưỡi, môi và trong má. Tăng tiết nước bọt, sùi bọt mép (đôi khi màu hồng hoặc đỏ máu), thở khò khè hoặc lọc xọc do nước bọt tích tụ hoặc lưỡi bị đẩy tụt về phía sau, nhiều khi đái dầm do cơ thất giãn, tần số cơn co giật giảm dần. Giai đoạn này kéo dài từ 2 - 3 phút và kết thúc bằng doãi cơ đột ngột.



***Hình 8**. U nguyên bào thần kinh đệm đa dạng ở bệnh nhân nam 51 tuổi. Tiền sử: 2 tháng trước đau đầu và rối loạn nhìn, sau xuất hiện cơn co giật động kinh toàn thể, với rung giật cơ - tăng trương lực.*

+ Giai đoạn giãn cơ (giai đoạn hôn mê): người bệnh nằm im và doãi mềm, thở rống như ngáy to, mất phản xạ giác mạc, có thể thấy dấu hiệu Babinski, mặt hết xanh tím rồi chuyển sang ngủ say. Giai đoạn này có thể kéo dài từ 5 - 10 phút đến nửa giờ rồi ý thức bệnh nhân dần dần được khôi phục. Nhưng từ trước khi trở lại tỉnh táo, thường phải qua trạng thái lẫn tâm thần, có thể từ mấy phút đến mấy giờ.

Về chẩn đoán, nếu được trực tiếp quan sát cơn thì không có gì khó khăn, nhưng thường phải chẩn đoán qua hồi cứu trên cơ sở hỏi bệnh trực tiếp với người bệnh hoặc bởi mô tả của người khác quan sát được cơn. Vì vậy theo kinh nghiệm, có mấy yếu tố chủ yếu cho chẩn đoán hồi cứu theo thứ tự giá trị sau đây:

+ Bệnh nhân quên hoàn toàn cơn động kinh (trừ dấu hiệu báo cơn), một bằng chứng bắt buộc là mất hoàn toàn ý thức. Nếu không có điều đó thì chẩn đoán cơn động kinh lớn không thể đặt ra.

+ Cắn phải lưỡi hoặc cắn phải môi, má.

+ Lẫn tâm thần sau cơn càng có ý nghĩa, nếu thời gian bị kéo dài.

+ Đái dầm (nhưng có thể gặp trong những trạng thái ngất sâu).

+ Những dấu vết tồn tích (thường ở mặt đầu), bằng chứng về hậu quả của ngã bổ nhào mạnh và đột nhiên (nhưng cũng có thể thấy ở một vài loại ngất).

+ Thời gian dài của mất ý thức (cần lưu ý, những cơn mất ý thức ngắn trong mấy giây thì không bao giờ thuộc về động kinh cơn lớn, trái lại những cơn dài từ 5 - 10 phút hay hơn cũng không bao giờ là biểu hiện của ngất).

Về điện não đồ: rối loạn các sóng cơ bản (sóng alpha) xuất hiện các gai nhọn (spike) đơn độc, tần số 25 - 30 chu kỳ/giây, hoặc nhiều sóng nhọn, sóng chậm hoặc phức hợp sóng chậm - sóng nhọn, đồng bộ ở cả hai bên và có ở mọi đạo trình.



Hình 9. *Hình ảnh vi thể của u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng ở bệnh nhân nam 51 tuổi (tư liệu của D.F.Schmidt, R.E. Appleton)*

2. Điều trị

Ngoài bảng lâm sàng điển hình của cơn động kinh lớn đã được mô tả ở trên, còn có những biến thể đặc biệt khác như động kinh khi ngủ, động kinh khi thức, động kinh lan tràn (nhịp cơn xen kẽ thức - ngủ), cơn động kinh cụt (không điển hình). Cần phải lựa chọn loại thuốc cho phù hợp với từng thể bệnh. Tuy mỗi thứ thuốc có chỉ định cho từng thể, nhưng nó lại có tác dụng đối với một biến thể động kinh nào đó, người ta vẫn có thể nghiên cứu, thăm dò tác dụng, vì dù sao đi nữa, cũng không thể

có tính đặc hiệu tuyệt đối riêng của từng loại thuốc đối với từng người bệnh với những đặc điểm phức tạp về nguyên nhân, thể bệnh, nhất là các thể pha trộn, hỗn hợp. Vì vậy việc chỉ định sử dụng thuốc cho người bệnh động kinh, thực chất là một chiến thuật xử lý theo tình huống, có khi chỉ cho đơn thuần một loại thuốc, nếu ít tác dụng và sợ nhiễm độc lại phải thay bằng loại khác có tác dụng tương tự, hoặc có thể phải cho phối hợp mấy loại thuốc. Tất cả đều phụ thuộc vào bề dày kinh nghiệm của từng thầy thuốc chuyên khoa và khả năng bảo đảm thuốc.

Về thời gian điều trị, trừ những trường hợp cơn động kinh mang tính chất phản ứng hay triệu chứng có chỉ định xử trí phẫu thuật, còn phần lớn các thể động kinh khác, nhất là thể động kinh vô căn hoặc do di chứng không hồi phục, phải tính đến hàng tháng, hàng năm hay vô định. Vì vậy, không thể áp dụng mọi phác đồ điều trị một cách cố định, cứng nhắc, đồng loạt cho mọi bệnh nhân động kinh, mà phải linh hoạt, uyển chuyển theo diễn biến của nhịp điệu cơn, theo tiến triển của bệnh và hiệu quả của mỗi biện pháp điều trị, trên cơ sở của những nguyên tắc và phác đồ quy định.

Vì quá trình điều trị dài ngày, thuốc thang tốn kém, hộ lý an toàn cho bệnh nhân lại phức tạp, có liên quan đến nghề nghiệp và đời sống nên thầy thuốc cần giải quyết tốt vấn đề tâm lý đối với bệnh nhân và cả người thân của họ.

Không kể đến những biện pháp điều trị chuyên biệt theo nguyên nhân, động kinh đòi hỏi phải điều trị triệu chứng và lại thường chỉ có khả năng đó.

Những thuốc động kinh, nhất là đối với cơn động kinh lớn, rất may mắn trên thị trường thế giới trong những năm gần đây xuất hiện khá nhiều những biệt dược mới giúp cho việc sử dụng lựa chọn được thuận lợi hơn.

2.1. Phenobarbital (Lépinal, Luminal)

Liều người lớn: từ 10 - 20 cg, đôi khi tới 30 cg (thuốc viên), thường cho uống chia đôi, phần nhỏ vào buổi sáng, phần lớn hơn vào buổi chiều, vì thuốc thường gây buồn ngủ tạm thời, thường chỉ định cho thể động kinh khi thức (ban ngày), có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với một loại thuốc khác. Điều bất lợi là nếu dùng kéo dài có thể gây nghiện, viêm quanh khớp bả vai - cánh tay và hội chứng đau vai - bàn tay, có thể để lại di chứng suy giảm chức phận vận động.

Nhưng methylphenobarbital (Mephytal, Prominal) có thuận lợi hơn là ít gây buồn ngủ hơn, ít độc hơn phenobarbital, nên dùng cho trẻ em tốt hơn.

Đang dùng phenobarbital mà cắt thuốc đột ngột có thể gây tăng tần số cơn hoặc tai biến nặng là cơn động kinh liên tục.

2.2. Hydantoin (Phénytoine, Dilantin, Epanutin, Zentropil, Dihydantoin, Alepsin, Diphedan, Diphantion, Eptoin, Hydantal, Sodanton, Phénytoinum, Solantoin, Solantyl)

- *Liều lượng:* tùy theo loại biệt dược.

+ Diphenylhydantoin (Di - Hydan, Solantyl): liều trung bình từ 20 - 40 mg/ngày đối với người lớn.

+ Phenytion (Epanutin, Zentropil, Sodanton...): viên 100 mg, mỗi ngày từ 1 - 2 - 3 viên, trường hợp cần thiết có thể cho tới 4 viên trong 24 giờ.

+ Có thể dùng kết hợp phenobarbital 0,05 - 0,10 g/ngày.

- *Chống chỉ định:* suy tim mất bù, bệnh hệ thống tạo huyết, bệnh gan - thận, loét dạ dày - tá tràng, có thai, suy kiệt.

- *Tác dụng phụ:* có thể xuất hiện sớm hoặc có khi sau hàng năm.

+ Phản ứng dị ứng, viêm đa khớp, nổi ban, sốt, viêm da tróc vẩy, mệt mỏi, mất ngủ.

+ Viêm gan, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

+ Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn, viêm dạ dày.

+ Nhiễm độc: ý thức u ám, rung giật nhãn cầu, liệt nhãn cầu, hội chứng tiểu não (mất điều hòa, run, chóng mặt...).

Nếu được cắt thuốc, các chứng bệnh trên sẽ giảm nhanh chóng.

2.3. Primidon (Mysoline (Primaclone), Mylepsin, Lepsiral, Sertan)

- Liều lượng cho người lớn: mỗi lần từ 250 - 500 mg (uống), mỗi ngày từ 1 - 2 - 3 lần. Các loại thuốc tương tự trước đây vẫn được dùng là:

Pyrimidin và primidon: là loại thuốc điều trị chống động kinh cơn lớn rất nhạy, thường dung nạp khá tốt, tuy nhiên có thể gây tâm thần chậm chạp, loạn vận ngôn và mất điều, sẽ thuyên giảm dần sau khi ngừng thuốc.

- Trường hợp cơn động kinh nặng, dai dẳng, khó trị, có thể cho phenobarbital phối hợp với pyrimidin liều nhẹ hàng ngày 0,05g uống vào buổi sáng hoặc trưa.

- Trong tình huống cơn động kinh đi vào cơn ngủ quá sâu, theo Stader có thể cho thêm một liều nhỏ cafein 0,10g vào ban đêm hay ngày tùy theo loại động kinh.

2.4. Carbamazepin (Tegretol, Finlepsin, Amizepin, Stazepin, Neurotol, Tegretal)

Liều lượng:

- Đối với người lớn: bắt đầu 0,2g (1 viên), 1 - 2 lần/ngày, sau đó tăng liều dần lên (nếu chưa cắt được cơn) tới 0,6g (3 viên) một ngày. Từ liều 0,6g, thường hay xuất hiện buồn nôn và rối loạn thăng bằng cơ thể.

- Đối với trẻ em: liều 24 giờ cho các độ tuổi:

+ Tuổi tới 1 năm: 0,10 - 0,20g.

+ Từ 1 - 5 tuổi: 0,10 - 0,40g.

+ Từ 6 - 10 tuổi: 0,20 - 0,60g.

+ Từ 11 - 15 tuổi: 0,2 - 1g.

Carbamazepin có chỉ định dùng cho cơn động kinh lớn, thể phối hợp, đặc biệt với những cơn có biểu hiện tâm thần vận động kèm theo và cơn động kinh tâm thần - vận động.

2.5. Natrium-Di-N-Propylacetat (Depakin, Ergenyl, Convulex, Natrium valproat)

Loại thuốc này có chỉ định điều trị không những cho cơn động kinh lớn và cơn động kinh nhỏ mà còn cả với cơn động kinh tâm thần - vận động, cơn động kinh cục bộ Jakson.

- *Liều lượng* (loại viên 0,20g):

+ Trẻ em tới 3 tuổi: uống 0,15g từ 1 - 2 lần/ngày; từ 3 - 10 tuổi: 0,45 - 0,90 g/ngày; trên 10 tuổi: 0,60 - 1,20 g/ngày.

+ Người lớn: từ 0,90 - 1,60 g/ngày.

Lưu ý: thuốc uống phải chia nhỏ ra từ 2 - 3 lần trong một ngày. Trường hợp dùng phối hợp trên nền của thuốc chống động kinh khác thì cho giảm đi từ 1/3 đến 1/2 liều quy định trên. Trung bình ở trẻ em, cho từ 0,02 - 0,05 g/kg thể trọng trong 24 giờ.

- *Tác dụng phụ:* trong những ngày đầu hay khi dùng liều cao hoặc quá liều sẽ có xuất hiện buồn nôn, nôn, mệt mỏi, chán ăn, nổi mẩn da. Có thể giảm số lượng bạch cầu và fibrinogen trong huyết thanh và một số trường hợp bị rụng lông tóc.

Khởi đầu đợt điều trị, khi cho liều cao và cứ 2 tháng nếu điều trị dài ngày cần phải cho xét nghiệm kiểm tra chức phận của tụy, hệ đông máu.

- *Chống chỉ định:*

+ Quá nhạy cảm với thuốc đang dùng, bệnh gan - tụy, thể địa chảy máu, mang thai.

- Trong thời gian dùng thuốc, không được uống rượu và lái các loại xe.

- Không được điều trị kết hợp với thuốc chẹn calci (Sibelium...) và erythromycin.

2.6. Diazepam (Faustan, Valium, Seduxen)

Trong quá trình điều trị bằng các thuốc chống động kinh khác, có thể xuất hiện tạm thời "trạng thái dễ nhạy cảm lên cơn" thì cho xử trí thêm trong thời gian đó: diazepam (viên 5 mg) uống từ 1 - 2 viên hoặc 3 viên/ngày.

Tóm lại: về các thuốc chống động kinh cơn lớn cũng như đối với các thể động kinh khác, ngày càng có thêm nhiều biệt dược mới, cần được nghiên cứu áp dụng cho từng thể bệnh khác nhau. Nói chung, các thuốc chống động kinh phần lớn đều gây độc hại nên hiện nay người ta có xu hướng sử dụng phối hợp các loại thuốc để tránh được tích lũy thuốc trong cơ thể và hạn chế được liều cao khi chỉ sử dụng một thứ thuốc.

***Bảng 5.** Những thuốc cơ bản điều trị động kinh cơn lớn và những cơn động kinh cục bộ đơn thuần, phức tạp (theo J. Bruni và B.J. Wilder, 1984)*

Thuốc hoặc phối hợp các thuốc	Dạng thuốc đóng gói	Liều một ngày	Cách sử dụng	Nồng độ có hiệu quả điều trị trong huyết tương	Ghi chú
1.Phenytoin (Dilantin)	Nang 50, 100 mg Huyền dịch 30 mg/5 ml	4 - 7 mg/kg	Một lần	10 - 20 mcg/ml	
2.Phenobarbital (Luminal), chỉ dùng đơn độc cho trẻ em	125 mg/5 ml Viên nén 15, 30, 60, 100 mg	1 - 5 mg/kg	Một lần	20 - 40 mcg/ml	
3.Primidon (Mysolin)	Viên nén 50, 250 mg Huyền dịch 250 mg/5 ml	10 - 20 mg/kg	Trong 2 hoặc mấy lần	7 - 15 mcg/ml	
4. Carbamazepin (Tegretol)	Viên nén 200 mg	7 - 15 mg/kg	Trong 2 hoặc mấy lần	4 - 10 mcg/ml	- Trong huyết tương, chất chuyển hóa của Metsuccimid là N - Desmethyl. - Primidon hoặc phenobarbital có thể cho từ từ sau khi đạt liều ổn định và nồng độ hằng định trong huyết tương. - Phenytoin có thể cho từ từ trong 3 - 4 tuần sau khi đạt liều ổn định và nồng độ hằng định trong huyết tương.
5. Phenytoin + primidon hoặc Metsuccimid				15 - 30 mcg/ml	
6. Phenytoin + primidon hoặc phenobarbital hoặc + acid valproic		10 - 25 mg/kg 10 - 15 mg/kg		50 - 100 mcg/ml	
7. Metsuccimid hoặc + acid valproic					
8. Phenytoin + primidon hoặc + phenobarbital hoặc carbamazepin					

C. CÁC CƠN ĐỘNG KINH NHỎ

Cơn động kinh nhỏ là loại cơn động kinh thường hay xảy ra ở trẻ nhỏ, có liên quan đến quá trình phát triển của não, khó tìm ra nguyên nhân nên thuộc về định loại động kinh vô căn. Ở nước ta, trong 153 trường hợp động kinh ở trẻ em có 2% là cơn động kinh nhỏ (Đặng Phương Kiệt và cộng sự, 1980).

Về hình thái lâm sàng, có nhiều thể bệnh rất phức tạp, khó định loại chẩn đoán nên cùng một biểu hiện bệnh nhưng lại mang nhiều tên khác nhau tùy theo quan niệm của từng tác giả. Thời gian của mỗi loại cơn không lâu quá 30 giây.

Về điều trị, nói chung khó mang lại hiệu quả rõ rệt như nhiều thể động kinh khác, điều trị lại đòi hỏi dài ngày, nhất là những thể pha trộn, không điển hình. Hiện nay người ta phân ra 3 loại chính:

+ Cơn động kinh nhỏ thực thụ (cơn vắng ý thức).

+ Cơn động kinh nhỏ rung giật cơ (petit mal myoclonique).

+ Cơn động kinh mất vận động (petit mal akinétique).

1. Lâm sàng

1.1. Cơn động kinh nhỏ thực thụ (cơn vắng ý thức - absence)

Bảng lâm sàng biểu hiện bằng những cơn vắng ý thức ngắn, xuất hiện đột ngột: mất hoàn toàn ý thức trong mấy giây (thường dưới 15 giây), không có bại - hoại trương lực cơ. Trong quá trình cơn, người bệnh bỗng thừ ra, chững lại ở tư thế vào thời điểm cơn xuất hiện, mặt tái đi, mắt lơ đãng nhìn vào không gian vô định, có hình ảnh chung như cuốn phim bị ngừng đột ngột. Sau khi các hiện tượng trên qua đi rất nhanh, người bệnh tỉnh lại và tiếp tục cử chỉ đang làm như không có gì đã xảy ra, không cảm nhận thấy bệnh của mình; vẫn có thể tiếp tục đi, viết; không có triệu chứng co giật nào mà thực chất chỉ là cơn mất ý thức đơn thuần.

Điện não đồ có dạng sóng đặc trưng: sóng nhọn hai bên, đối xứng và đồng bộ xuất hiện từng luồng sóng trong mấy giây với nhịp 3 chu kỳ/giây, trên những dòng sóng bình thường. Những luồng sóng này có thể trùng hợp hay không với những cơn vắng ý thức lâm sàng, người ta còn gọi là "vắng điện não" (absence électrique) để chỉ trường hợp cơn vắng ý thức lâm sàng không trùng hợp với sóng điện não đồ.

Tương lai của trẻ vắng ý thức ra sao?

Theo kinh nghiệm của nhiều tác giả (Jan, Lemke, Rennert...) nó có thể phát triển theo nhiều hướng:

- Sau khi được điều trị khỏi, có thể khỏi hẳn.

- Hoặc không được điều trị, tới tuổi dậy thì có thể tự nhiên khỏi (khoảng dưới 17% trường hợp).

- Khoảng 50% trường hợp phối hợp với cơn động kinh lớn (loại cơn động kinh thức).

- Một phần sẽ chuyển dạng sang hẳn thành hội chứng động kinh.

- Một số sẽ tồn tại di chứng biến đổi nhân cách, nhưng trái lại có một số trẻ bệnh lại hết hoàn toàn những rối loạn tâm thần.

- Số còn lại có thể chuyển nặng lên, biến thành cơn vắng ý thức mau (pyknolepsie) và cơn động kinh nhỏ - hậu xung (rétropulsiv - petit mal).

Tuy nhiên trong mấy năm gần đây đã xuất hiện ngày càng nhiều loại thuốc chống động kinh mới, chuyên biệt cho từng thể bệnh, có hiệu quả điều trị tốt nên khả năng chữa khỏi cơn vắng ý thức triển vọng có thể tới 90% các trường hợp.

1.2. Cơn vắng ý thức mau (pyknolepsie)

Đây là một loại bệnh vắng ý thức của trẻ em từ 6 - 8 tuổi. Cơn thường xuất hiện vào sáng sớm, sau khi ngủ dậy (bước quá

độ sau này sẽ chuyển thành "cơn động kinh thức" - cơn động kinh lớn), mỗi ngày có thể xảy ra từ 5 cơn, hàng chục, có khi tới 100 cơn hay hơn.

Khởi phát cơn, có thể do bị kích thích, căng thẳng về tinh thần, tình cảm và cũng có thể cả ở những trẻ bệnh đang ở trong quá trình ổn định (hết cơn, không có rối loạn tâm thần, thậm chí đang học tốt ở nhà trường).

Trước kia các thầy thuốc nhi khoa phần lớn coi bệnh này là "lành tính", nhưng hiện nay những số liệu nghiên cứu cho biết là khoảng 1/3 trường hợp trở nên nặng và 1/3 sẽ chuyển sang dạng động kinh nhẹ.

Tiên lượng bệnh khó có thể xác định sớm được.

1.3. Cơn động kinh nhỏ - hậu xung (rétropulsiv - petit mal)

Bệnh thường xảy ra vào tuổi từ 5 - 14, thực chất là tất cả đều do cơn vắng ý thức hay cơn vắng ý thức mau biến thể sang, phần lớn gặp ở trẻ gái.

Lâm sàng biểu hiện: mắt, đầu, thân, các chi đều đồng thời vận động ngược lên trên và ra phía sau. Cơn không xuất hiện trong lúc ngủ mà thường hay vào sáng sớm, sau khi ngủ dậy, thường cơn khởi phát do tăng không khí phổi.

Trước khi lên cơn xung động ra phía sau như đã mô tả trên, thường xuất hiện mấy nhịp máy cơ ở các bộ phận trên từ 2 - 3 cái trong một giây và trong cơn, ý thức bệnh nhân ở trạng thái mờ ảo (trạng thái quá độ của cơn vắng ý thức) được xem như là "tâm hồn nghỉ ngơi" trong khoảnh khắc, cũng như kiểu cơn đó được coi như là "mẫu hình dẫn đạo vận động" (motorische leitmotiv) có giá trị cho xác định chẩn đoán.

1.4. Cơn động kinh nhỏ - tiền xung (propulsiv - petit mal)

Thường gặp ở trẻ trai, vào độ tuổi từ 1 - 5 tuổi là chậm nhất, hiếm hơn thể động kinh nhỏ - hậu xung.

Lâm sàng điển hình, biểu hiện hình thái sau: *cơn đến nhanh, chớp nhóang, gập đầu, khom lưng ra trước,* như kiểu chào quá lễ phép của đạo Salam hay kiểu bái lễ ở phương Đông, hai tay bắt chéo nhau, đồng thời xuất hiện thành cơn ngắn đơn lẻ và có xu hướng chuyển thành hàng loạt (tới 50 cơn) với khoảng cách ngắn giữa các cơn. Vì vậy cơn động kinh này còn được mang tên "cơn giật tia chớp - gật đầu - khom lưng - Salam" (cơn BNS: Blit - Nickz - Salaam, Ruckkrampe).

Thể động kinh này thường xảy ra ở những trẻ chậm phát triển trí tuệ và tư thế, nên thường hay dẫn tới biến đổi nhân cách, làm cho tiên lượng bệnh xấu đi.

1.5. Cơn động kinh nhỏ - xung động (impulsiv - petit mal)

Cũng là loại động kinh cơn nhỏ vận động, phần lớn xảy ra ở độ tuổi từ 14 đến 22 tuổi, đột nhiên xuất hiện với những rung giật từng cái, từng tràng, phần lớn đối xứng hai bên, chủ yếu ở khu vực đai vai và cánh tay một cách mạnh mẽ.

Nói chung, loại cơn động kinh này cũng hiếm gặp và không có liên quan đến thể động kinh rung giật cơ (myoklonus - epilepsie).

1.6. Cơn động kinh nhỏ - miệng (oral - petit mal)

Thể động kinh này cũng thuộc về thể động kinh thái dương (động kinh có ổ khu trú ở thùy thái dương của bán cầu đại não).

Cơn chỉ xuất hiện khu trú ở miệng, đột nhiên có những động tác nhai lép bép, hôn mút, hoặc loe miệng như kiểu mõm gia súc.

1.7. Cơn động kinh nhỏ rung giật cơ (myoclonus - petit mal)

Cơn xuất hiện đột nhiên và mạnh mẽ một cái rung giật cơ rất ngắn, thường ở hai bên và đối xứng, nhưng có thể trội hơn ở

một bên. Thường nó khu trú ở cổ, gây gập cổ đột ngột và ở hai chi trên, cũng gây gập bất thình lình và mở bàn tay làm rơi vật đang cầm; hiếm thấy hơn là có thể thấy rung giật cơ hai chi dưới và gây ngã.

Cơn thường hay xảy ra vào buổi sáng, sau khi ngủ dậy khoảng mấy phút và có thể tái diễn cơn lại với những khoảng cách tương đối ngắn. Khi cơn tiến triển ngày càng nhiều lên, thường hay tiếp sau cơn đó là sự đột xuất cơn động kinh lớn.

Trên điện não đồ thấy một loạt sóng nhọn đột nhiên xuất hiện, tiếp theo sau có một hay hai sóng chậm (phức bộ nhiều sóng nhọn ở hai bên đối xứng và đồng bộ).

1.8. Cơn động kinh nhỏ mất vận động (petit mal akinétique)

Có đặc điểm là đột nhiên mất trương lực cơ, dẫn tới ngã quỵ xuống một cách thảm hại hoặc nếu có khu trú ở thân hay ở cổ sẽ gây suy yếu một phần hay đầu gục vào ngực. Hiện tượng trên xảy ra cực kỳ đột ngột, ngắn gọn, người bệnh tự đứng dậy ngay hay còn có thể bắt luôn vào động tác quen thuộc đang làm, người ta cho rằng thực chất chỉ là một biến thể của cơn động kinh nhỏ rung giật cơ mà ở đó giai đoạn ức chế cơ chiếm ưu thế (nếu ở dạng điển hình thì nó xuất hiện sau cái rung giật cơ).

2. Điều trị các loại động kinh cơn nhỏ

Nói chung, các cơn động kinh nhỏ phần lớn xảy ra ở trẻ em nên việc điều trị cần có sự phối hợp với chuyên khoa nhi, sử dụng thuốc cần chú trọng đến lứa tuổi, thể trạng và tác dụng cũng như độc tính của từng thứ thuốc.

Cần phải điều trị thăm dò để lựa chọn loại thuốc có hiệu quả thích hợp với từng thể bệnh cơn động kinh nhỏ.

Trong quá trình điều trị, ngoài việc theo dõi tần số cơn, nhịp độ cơn, còn phải đặc biệt chú trọng tới những đặc điểm biểu hiện của từng cơn và những rối loạn ý thức, rối loạn tâm thần và sự phát triển trí tuệ của trẻ bị bệnh.

2.1. Trimethinum (Trimethadion, Epidion, Trimethadion Paradione, Absentol, Petidion, Trepal, Trimedal, Troxidon)

Là loại thuốc cổ nhất, nhưng có tác dụng đáng kể để điều trị cơn động kinh nhỏ, thể vắng ý thức, cũng có thể dùng cho cả thể tâm thần tương đương.

Có thể dùng phối hợp với phenobarbital song song và khi cắt trimethadion phải cho tiếp theo phenobarbital để đề phòng biến chứng cơn động kinh liên tục hoặc tiến triển nặng lên.

Người lớn: từ 0,10g - 0,20g - 0,30g/lần, mỗi ngày từ 2 - 3 lần (tối đa 1,20g/24 giờ).

Trẻ em: tuỳ theo tuổi, từ 0,05g - 0,10g - 0,15g - 0,20g/lần, mỗi ngày 2 - 3 lần, liệu trình từ 3 - 5 tháng. Nếu điều trị phối hợp có thể cho thêm phenobarbital mỗi lần từ 0,005g - 0,025g - 0,05g. Uống trong hoặc sau bữa ăn.

Nhưng rất tiếc nó lại có nhiều tác dụng phụ đáng ngại: sợ ánh sáng, nổi mẩn da, buồn nôn, chóng mặt và nhất là bất sản tủy xương, thận hư, viêm gan nhiễm độc, kích thích niêm mạc dạ dày - ruột, tăng cơn co giật, cần theo dõi và định kỳ làm các xét nghiệm máu và sinh hóa có liên quan.

Chống chỉ định: sẵn có bệnh hệ tạo huyết, thận, gan, dây thần kinh thị giác, thể địa dị ứng, có thai.

2.2. Ethosuximid (Zarontin, Suxilep, Asamid, Ronton, Pyknolepsinum, Ethymal...)

Đây là loại thuốc chữa cơn động kinh nhỏ có hiệu quả nổi bật đối với các thể: cơn vắng ý thức, cơn động kinh hậu sung, cơn động kinh nhỏ - mau (pyknolepsie), nhưng lại ít độc.

Đóng gói: viên nang 0,25g hoặc lọ dung dịch chứa 50g ethosuximid (15 giọt bằng 0,25g).

- *Liều lượng* thuốc uống (trong bữa ăn):

Người lớn: mỗi lần 0,25g, mỗi ngày từ 0,25g - 0,50g - 1,0g - 1,50g (tối đa là 2,00g trong 24 giờ).

Trẻ em: từ 0,25g - 0,50g - 1,0g trong 24 giờ, tùy theo lứa tuổi chia làm 3 lần.

- *Tác dụng phụ*: rối loạn dạ dày - tá tràng - ruột, buồn nôn. Cần theo dõi bằng xét nghiệm máu để đề phòng giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt và xét nghiệm nước tiểu để phát hiện albumin.

2.3.Clonazepam (Rivotril, Klonazepam, Antelepsin, Chlornitrazepam)

- Chỉ định điều trị: có tác dụng tốt nhất đối với cơn vắng ý thức, cơn động kinh nhỏ - mất vận động (hội chứng Lennox) và hội chứng West được coi như cơn co cứng của trẻ con (spasme infantile) hoặc cơn động kinh lớn thứ phát hay động kinh do viêm não tiến triển. Ở Việt Nam, hội chứng West chiếm khoảng 2% trong các thể động kinh ở trẻ em. Ngoài ra cũng có tác dụng tương đối khả quan đối với các cơn động kinh cục bộ.

- *Liều lượng*: đóng gói viên 0,25 mg (màu hồng) và viên 1 mg (màu xanh).

Trẻ em tới 10 tuổi: liều 0,1 mg/kg thể trọng/ngày (không được vượt quá 3 mg/ngày). Bắt đầu cho liều bằng 1/10 liều một ngày và cứ mỗi 3 ngày sau đó lại tăng lên 1/10 liều một ngày.

Đối với trẻ lớn hơn, cho từ 3 - 6 mg, tối đa là 8 mg/ngày. Nói chung, liều ngày đầu tiên là 0,75 mg và các ngày sau cứ mỗi 3 ngày lại cho tăng lên 0,25 mg/ngày. Nói chung, liều điều trị còn phải do tác dụng và khả năng chịu đựng của từng bệnh nhân (tác dụng phụ).

- *Tác dụng phụ có thể gặp*: mệt mỏi (51% trường hợp), rối loạn thăng bằng (13%), chóng mặt (12%), yếu cơ (11%) và một số triệu chứng khác (rối loạn cảm xúc, mất điều vận động, sắc khí trầm uất, tăng tiết nước bọt, rối loạn đi đứng).

Clonazepam đã được nghiên cứu trên lâm sàng bởi Gastaut và nhiều tác giả nghiên cứu tiếp theo đã xác định hiệu lực điều trị cùng với những tác dụng phụ có thể gặp kể trên.

2.4. Acid valproic (Depakin, Convulex)

- *Đóng gói*: viên 0,20g.

- *Cách điều trị*: cứ mỗi 2 - 3 ngày cho 0,10g (nửa viên) dựa vào lứa tuổi và tác dụng của thuốc để điều chỉnh liều cho sát hợp cho tới liều từ 0,90 - 1,20g một ngày. Trung bình ở trẻ em thì cho từ 0,02 - 0,05 g/kg thể trọng trong 24 giờ; đối với người lớn: 0,90 - 1,60 g/ngày.

- *Chỉ định*: cơn vắng ý thức, cơn động kinh mất vận động (hội chứng Lennox).

2.5. Diazepam (Faustan, Valium, Seduxen)

- Chỉ định điều trị với cơn động kinh nhỏ xung động với liều từ 0,005 - 0,04g mỗi ngày (viên 0,005g) đối với người lớn.

Bắt đầu bằng liều nhỏ (theo tuổi) từ 0,0025 - 0,005 g/ngày, sau đó tăng dần từng 0,0025g theo lứa tuổi của trẻ nhỏ mỗi ngày tới liều cần thiết cắt cơn, nhưng nói chung thấp so với liều tương ứng của người lớn.

- *Chống chỉ định:* bệnh nhược cơ, bệnh gan, thận cấp tính.

2.6. Nitrazepam (Neozepam, Eunoctin, Mogadon, Radedorm)

Chỉ định: cơn động kinh nhỏ - tiền xung, cơn vận động, cơn rung giật cơ, kèm theo rối loạn nhịp điện não (hypsarythmie).

Liều dùng: tùy theo dung nạp của mỗi bệnh nhân, nói chung 1 liều tối đa 24 giờ là 0,0005 - 0,001 g/kg thể trọng, nhưng đối với trẻ nhỏ ở tuổi trước đi học thì liều không quá 0,015g và tuổi lớn hơn là 0,03 g/24 giờ.

Khi đã có hiệu quả cắt cơn động kinh thì giảm dần các loại thuốc chống động kinh khác đang dùng từ trước, nhất là những

thuốc có độc tính nhiều hơn (hexamidin, phenobarbital, benzonalum).

Tuy nhiên nitrazepam dễ khêu gợi cơn động kinh lớn, nên không được cắt hoàn toàn thuốc chống co giật một cách đột ngột. Trường hợp cơn vắng ý thức nặng, căn nguyên thân não nếu cho dùng phác đồ phối hợp nitrazepam với hydantoin sẽ có hiệu quả điều trị tốt hơn, theo liều: hydantoin liều một lần 0,025 - 0,05g; nitrazepam với liều một lần 0,005g và 24 giờ là 0,01g.

Chống chỉ định: như diazapam.

2.7. Primidon (Mysoline, Primaclone, Mylepsin, Lepsiral, Sertan, Pyrimidine)

- *Chỉ định*: ngoài tác dụng chủ yếu điều trị cơn động kinh lớn, primidon còn dùng cho một số thể cơn động kinh nhỏ như cơn động kinh nhỏ - tiền xung, cơn động kinh nhỏ vận động, rung giật cơ.

- *Liều lượng* (viên 0,25g): mỗi lần 0,125g, mỗi ngày từ 2-3 lần (trung bình 1,5g); liều tối đa một lần 0,500g, một ngày 2,00g.

2.8. Một số thuốc khác

Trong trường hợp thiếu các loại thuốc đặc trị kể trên, có thể cho dùng:

+ Phenobarbital hoặc hydantoin hay primidon với liều nhỏ.

+ ACTH và corticoid dùng làm điều trị nền (khi bắt đầu liệu trình), phối hợp với nitrazepam (theo Kulz và Rohmann,...).

Phác đồ của Brosers: corticotropin (Procortan D, Depot - ACTH) 40 - 50^{IU}/ngày tiêm bắp thịt, hoặc dexamethason (Milicorten, Oradexon...) 0,30 - 0,70 - 1,5 mg/kg thể trọng.

(Nếu dùng prednisolon phải cho gấp khoảng 7 lần liều trên).

Bảng 6. *Những thuốc cơ bản điều trị cơn động kinh nhỏ (theo J. Bruni và B.J. Wilder, 1984)*

Thuốc hoặc phối hợp các thuốc	Dạng thuốc	Liều mỗi ngày	Cách sử dụng	Nồng độ có hiệu quả điều trị trong huyết tương	Ghi chú
1. Ethosuximid (Zarontin)	Viên nang 250 mg Dung dịch 250 mg/5 ml	20 - 30 mg/kg	Trong 2 lần	40 – 100 mcg/ml	
2. Acid valproic (Deparkin)	Viên nang 250 mg Huyền dịch 250 mg/5 ml	10 - 60 mg/kg	Trong 3 lần	50 - 100 mcg/ml	
3. Trimetadion (Tridion)	Viên nang 150, 300 mg Dung dịch 200 mg/5ml	10 - 25 mg/kg	Trong 2 lần		
4. Ethosuximid + acid valproic Ethosuximid hoặc acid valproic + Trimetadion		10 - 25 mg/kg		200 - 900 mcg/ml	Trong huyết tương, chất chuyển hóa của trimethadion là dimethadion
5. Ethosuximid	Viên nang 250 mg Xirô 250 mg/5 ml				Nếu có kết hợp cơn động kinh lớn hay cục bộ, cho thêm phenytoin hoặc các thuốc phối hợp khác
6. Clonazepam (Clonopin)	Viên nén 0,5; 2 mg	0,1 - 0,2 mg/kg	Trong 2 - 3 lần	20 - 80 mg/ml	Như trên
7. Acetazolamid (Diamox)	Viên nén 250 mg	5 - 15 mg/kg	Trong 2 - 3 lần		Có thể sử dụng như loại thuốc bổ trợ trong cơn co giật và vắng ý thức. Có thể cho phối hợp các thuốc thích hợp.

Chú thích: Trong trường hợp sử dụng phác đồ phối hợp các thuốc, có thể cho dùng cùng một lúc trong một lần, hoặc 2 hay mấy lần.

Chú ý: trong quá trình điều trị bằng ACTH và corticoid cần chú trọng chống nhiễm khuẩn do giảm sức đề kháng của cơ thể và cần cho kết hợp song song các thuốc chống động kinh cơn lớn (primidon 0,125g từ 2 - 3 lần/ngày, hoặc hydantoin 0,05g từ 2 - 3 lần/ ngày) để đề phòng kích cơn bởi ACTH, corticoid. Hiện nay có nhiều loại thuốc chống động kinh mới nên phác đồ này ít được sử dụng.

+ Clobazam [biệt dược Urbanol, Urbanyl (Pháp)] viên nén 10 và 20 mg. Người lớn 0,5 mg/kg/ngày; trẻ em 1 mg/kg/ngày. Tránh dùng cho phụ nữ mang thai và cho con bú.

Chống chỉ định: suy hô hấp nặng và mẫn cảm với các benzodiazepin.

D. CÁC CƠN ĐỘNG KINH CÓ Ổ KHU TRÚ

Các cơn động kinh có ổ khu trú là những cơn động kinh mang những đặc điểm lâm sàng biểu hiện những rối loạn chức năng khu trú ở những vùng của não đã bị thương tổn gây cơn động kinh. Do đó mà việc phân loại rất phức tạp, khó thống nhất vì lâm sàng rất đa dạng, nhiều khi lại pha trộn do phạm vi tổn thương có liên quan đến nhiều vùng, nhiều thùy não khác nhau.

Cơn động kinh có ổ khu trú thuộc về thể động kinh cục bộ, xảy ra do sự phóng điện kịch phát chỉ giới hạn ở một phần của vỏ não.

Để thuận lợi cho việc chẩn đoán định khu, người ta khái quát phân loại: cơn vùng Rolando, cơn thùy trán, cơn thùy đỉnh, cơn thùy chẩm, cơn thùy thái dương.

1. Lâm sàng

1.1. Các cơn động kinh vùng Rolando

Cơn động kinh cục bộ Bravais - Jackson là cơn điển hình nổi bật nhất của động kinh có ổ khu trú, phát sinh do kích thích gây

động kinh ở vùng xuất chiếu vận động (hồi trán lên hay hồi trước - Rolando). Cơn xuất hiện trong tình trạng ý thức hoàn toàn tỉnh táo, có thể tự thuật lại tỷ mỉ về cơn. Chỉ khi nào kích thích động kinh từ ổ khu trú lan tràn rộng ra toàn bộ vỏ não, biến thành cơn động kinh toàn thể, thì người bệnh mới mất ý thức.

Do phạm vi khu trú đặc biệt của những vùng xuất chiếu, thường bắt đầu cơn bằng những co giật đột nhiên ở một nhóm cơ của một trong 3 khu vực: phần dưới của mặt, ngón tay cái và bàn chân. Những cơ thuộc khu vực tương ứng xuất hiện liên tiếp qua các giai đoạn co giật: giai đoạn co cứng rất ngắn, thường qua đi không ai thấy, tới giai đoạn co giật rồi đến giai đoạn mềm cơ hoàn toàn.

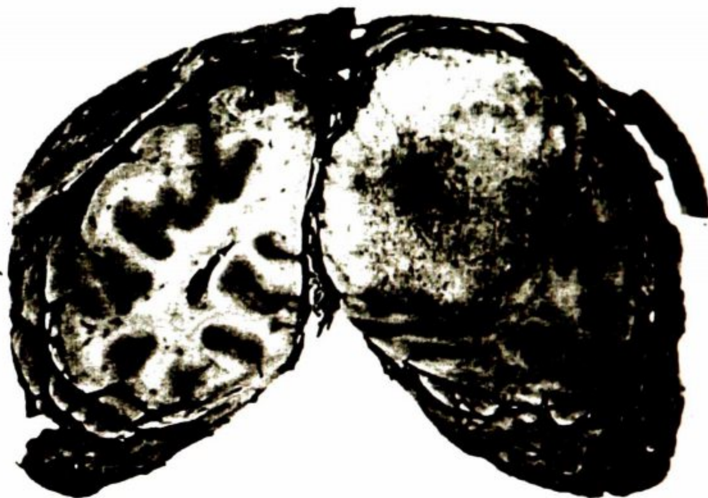
Đặc điểm của "tiến triển dạng Jackson" là dần dần mở rộng theo kiểu "vết dầu loang" ra toàn bộ vùng vận động của vỏ não. Vì thế, các cơ lần lượt tiếp theo nhau bị lôi cuốn vào hoạt động, tạo nên một hình thái co giật cơ không đồng bộ, khá đặc trưng.

Trong *cơn Jackson chi trên,* thường khởi phát bằng ngón tay cái gấp lại, rồi đến các ngón khác, nhưng khi cơn đã lan tới khuỷu hoặc vai, các ngón tay đã chuyển sang giai đoạn co giật rồi sang mềm cơ hoàn toàn. Từ chi trên, cơn còn/hay chuyển lên mặt gây nên cơn dị cảm nửa mồm - tay, đôi khi còn lan xuống chi dưới cùng bên.

Những *cơn mặt* rất thường gặp, khởi phát từ vùng quanh miệng, sau đó lan dần lên phía trên và có thể xuống cả chi trên.

Những *cơn Jackson chi dưới* thường hay bắt đầu từ bàn chân và cũng ở ngón chân cái.

Những cơn Jackson trên có thể sẽ lan tỏa toàn thân. Chỉ trường hợp rất đặc biệt, cơn mới lan sang bên đối diện mà không có cơn toàn thân. Còn cơn Jackson mặt ít khi lan sang bên đối diện mà thường xuất hiện trội về một bên đơn thuần.



Hình 10. U màng não ở bệnh nhân nam 57 tuổi, có cơn co giật động kinh, ổ vận động mặt phải, dần dần xuất hiện loạn phối hợp từ (dysphasia) (tư liệu của D.F. Schmidt, R.E. Appleton)

Sau cơn giật là giai đoạn mềm cơ hoàn toàn, thường được thể hiện một trạng thái liệt tạm thời với những dấu hiệu tháp, có thể kéo dài từ mấy phút đến mấy giờ và có khi hơn. Vì lẽ ở gần vùng xuất chiếu cảm giác (hồi đỉnh lên) những cơn Jackson thường hay mang tính chất cảm giác - vận động khởi phát bằng triệu chứng dị cảm theo kiểu kiến bò, tê cóng, còn đau chỉ là hãn hữu, ít có ngoại lệ những cơn cảm giác thuần túy.

1.2. Cơn thùy trán

Cơn thùy trán là những cơn xuất phát từ vỏ não, khu trú ở phía trước hồi trán lên. Có những biểu hiện chính sau đây:

- *Cơn nghịch cảnh*: tư thế đầu lệch kết hợp với hai mắt về phía bên đối diện với ổ động kinh ở trán. Tư thế lệch này có thể chỉ là co cứng hay co cứng rung giật và có thể còn hoặc mất ý

thức. Những tư thế lệch tương tự này còn có thể gặp trong những cơn thùy thái dương hay phần lớn trong cơn thùy chẩm.

- *Cơn xướng nguyên âm*: người bệnh phát ra miễn cưỡng một âm thanh hay một tiếng kêu không thành tiếng (không cấu âm được). Đó là biểu hiện khu trú ở vùng trước Rolando dưới hay khu vực vận động phụ.



Hình 11. *Hình ảnh vi thể u màng não ở bệnh nhân nam, 57 tuổi, có cơn co giật ổ vận động mặt phải, dần dần xuất hiện loạn phối hợp từ (dysphasia).*

- *Cơn lắp lời*: nhắc đi nhắc lại miễn cưỡng một vần, một từ hay một đoạn câu đó, cũng là những rối loạn khu trú ở khu vực vận động phụ.

Đình chỉ ngôn ngữ có thể xảy ra, nhưng cũng không có tính chất đặc hiệu gì.

- *Những cơn vận động phức tạp của khu vực vận động phụ:*

Về giải phẫu, khu vực này ở mặt trong của thùy trán, ở phía trước của khu vực vận động của chi dưới, do đó có biểu hiện lâm sàng hỗn hợp: lắp lời, nâng chi trên của bên đối diện với ổ động kinh, lệch đầu và hai mắt về phía chi này, đôi khi lại có động tác duỗi ở chi dưới và cả những chi bên phía đối diện. Những hiện tượng rối loạn TKTV thường cũng thấy xuất hiện.

1.3. Cơn thùy đỉnh

Ngoài những hiện tượng rối loạn cảm giác cơ bản như đã biết, còn có thể gặp những hiện tượng cảm giác phức tạp hơn: tri giác nhầm (illusion) về sự chuyển chỗ hay biến đổi thân thể mà việc định khu nơi xuất phát chưa được chắc chắn, những hiện tượng mất dùng động tác kiểu vỏ não (apraxie corticale) thực ra rất khó giải thích và những hiện tượng mất ngôn ngữ sẽ được phân tích trong cơn động kinh thùy thái dương.

1.4. Cơn thùy chẩm

Bệnh nhân có những ảo thị giác (ánh sáng, mảnh giấy bướm đa sắc, v.v...) ở một bên hay không trong thị trường của bên đối diện với ổ động kinh. Có thể kèm theo rối loạn nhìn và cả bán manh ở trong cùng thị trường này.

Hình ảnh này có thể gợi cảm tới chứng đau nửa đầu thị giác (migraine ophtalmique). Nhưng hậu quả của những sự kiện đó

thì thật là khác nhau. Những hiện tượng lệch nhãn cầu cũng có thể xảy ra.

1.5. Động kinh cục bộ liên tiếp (epilepsia partialis continua) còn được gọi là động kinh Kojewnikoff

Đây là thể động kinh hiếm gặp của động kinh có ổ khu trú. Bảng lâm sàng có đặc điểm: co giật cơ dai dẳng ở một nhóm cơ của một bên cơ thể, kể cả trong khi ngủ, có thể kéo dài không ngừng hàng tuần, có khi tới hàng tháng, hàng năm, có thể biến thành cơn động kinh lớn.

Nguyên nhân chủ yếu do viêm não, có thể xuất phát từ ổ động kinh dưới vỏ.

1.6. Cơn thùy thái dương

Tuy các thể động kinh kể trên có phần mang tính phức tạp nhưng thể động kinh này lại càng phức tạp hơn rất nhiều vì bảng lâm sàng bao gồm rất nhiều triệu chứng chồng chất, chằng chịt lấy nhau một cách chặt chẽ nhất.

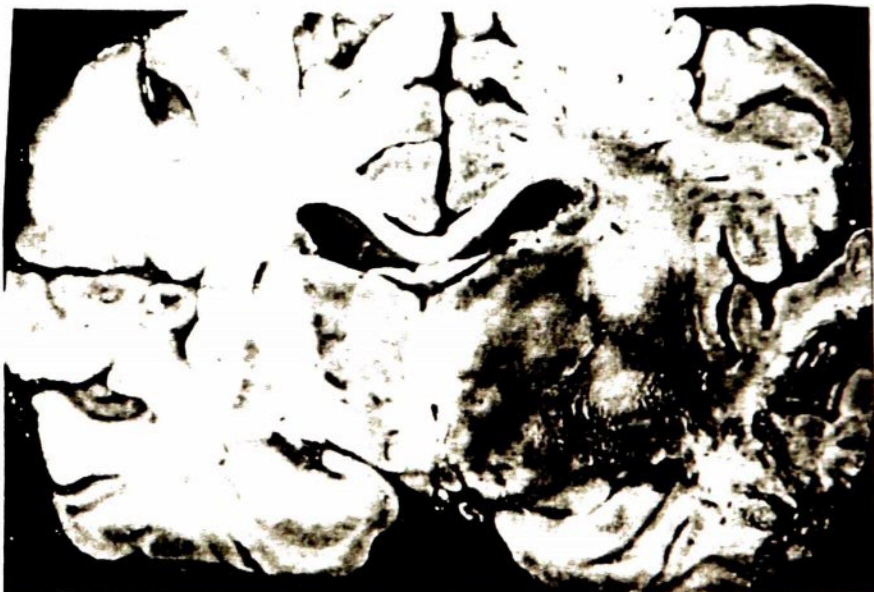
Thuật ngữ cơn động kinh thùy thái dương, được đặt ra từ thời kỳ xuất hiện điện não đồ. Người ta xếp các cơn động kinh nào mà sóng điện não bệnh lý đặc trưng biểu hiện khu trú đặc biệt trong vùng thái dương.

Vì đặc điểm giải phẫu và chức năng của thùy thái dương có nhiều đường nối liên hệ đan chéo nhau, nên ổ động kinh nguyên phát không phải chỉ khu trú ở thùy thái dương mà có thể từ những vùng khác xuất chiếu ra vùng thái dương. Vì vậy, người ta quan niệm phạm vi động kinh thái dương có vùng khu trú rộng, bao gồm tân vỏ não thái dương (néocortex temporal) mà về giải phẫu và chức năng rất khác biệt với hồi thái dương thứ năm, vùng thùy đảo (insula), vỏ não vùng hốc mắt, và tất cả khứu não (rhinencéphale) trong đó có cả hạnh nhân và hồi khuy (cingulum).

Về chẩn đoán, việc phân tích kỹ các hiện tượng lâm sàng khác nhau là cần thiết, nhưng cần phải nhấn mạnh sự chằng chịt quen thuộc của các kiểu rối loạn khác nhau.

- *Những hiện tượng do ảo giác đơn thuần* xuất phát từ hai vùng xuất chiếu giác quan chính của thùy thái dương: vùng khứu giác (nóc hồi hải mã), vùng thị giác (vùng giữa của thùy thái dương 1).

- *Những cơn khứu giác*: người bệnh hầu như bao giờ cũng tự nhiên ngửi thấy những mùi khó chịu, đôi khi được xác nhận như mùi phân hay mùi một thứ thuốc nào đó và thường phần lớn không xác nhận một mùi gì nhất định.



Hình 12. *U tế bào hình sao bậc thấp ở bệnh nhân nữ 35 tuổi (tiền sử: bảo cơn loạn cảm giác bản thể, ảo khứu, rối loạn nhân cách. Lúc đầu khám thần kinh bình thường nhưng sau xuất hiện dần dần loạn phối hợp từ (dysphasia))*

- *Những hiện tượng ảo thính giác đơn giản:* nghe thấy những tiếng kêu đơn điệu như tiếng chuông, tiếng còi, v.v...

Những hiện tượng tương ứng với các vùng vỏ não liên kết thì càng có những biểu hiện phức tạp hơn; những cơn mất ngôn ngữ là những cơn đơn giản hơn cả mà việc xác định cũng khó khăn do cơn ngắn, cần phải có điều kiện khám đặc biệt mới xác định được chắc chắn.

- *Những hiện tượng tâm thần - giác quan*: phức tạp là những sự kiện méo mó về giác quan, người bệnh thấy âm thanh hay tiếng tự nhiên dội lên hoặc tắt đi, chứng trông hóa to ra (macropsie), trông hóa nhỏ (micropsie), loạn thị bình thể (métamorphopsie) kèm theo những ý nghĩa đã được cải biến (ví dụ: bộ mặt một người đi qua áp sát lại, to lên và trở nên kinh khủng). Có những ảo giác phức tạp: một âm điệu nhạc, lời nói, những súc vật, phong cảnh, một kịch bản lờ mờ xuất hiện và thường lộn xộn đôi khi có thể được người bệnh phác thảo lên.

- *Những hiện tượng loạn trí nhớ:* thường hay gặp, có khi biểu hiện chứng không nhận biết, hiện tượng "không bao giờ thấy" (jammais vu) những con người hoặc đồ vật mà trước khi bị bệnh họ đã rất quen biết, hoặc hiện tượng "đã thấy" (déjà vu) những đối tượng (người, vật) rất xa lạ nhưng họ coi như đã gặp rồi không những ở tại một địa điểm nào đó mà đối với những nhân vật chủ chốt thì người bệnh lại tỏ ra có mối thân tình gia đình không thể giải thích được, cũng có khi lại diễn ra một màn cảnh "đã trải qua" (đã sống - déjà vécu) nhưng thực ra bệnh nhân chưa hề tham gia vào những quá trình đó bao giờ.

Trong phạm vi trí nhớ, cơn có thể gợi lên những kỷ niệm cũ xa xưa, có khi từ hồi niên thiếu, và có thể nói là đã bị lãng quên. Người ta cũng đã mô tả cho những tiến trình hồi cứu như kiểu kính vạn hoa của nhiều màn kịch, cảnh tượng của cuộc sống.



***Hình 13.** Hình ảnh vi thể của u tế bào thần kinh đệm bậc thấp ơ bệnh nhân 35 tuổi (tư liệu của D.F.Schmidt, R.E.Appleton)*

Tất cả những cấu - thành của ý thức trên của cơn thùy thái dương thường rất hay kèm theo *những rối loạn cảm xúc,* phần lớn theo dạng lo lắng và với một tình cảm chung của những kinh nghiệm cuộc đời bất thường, ngoại lệ, sự lạ lùng, tính không thể cảm thông - giao tiếp được, hầu hết đã tạo cho những cơn thùy trán một màu sắc rất đặc biệt.

- *Ý thức u ám:* hầu hết bao giờ trong cơn thùy thái dương, cùng tồn tại với những hiện tượng trên là tình trạng ý thức u ám ở một mức độ nhất định và những sự kiện được thuật lại, đầy rẫy những dấu ấn không chính xác, mờ nhòa, không lô gích. Trước đây người ta gọi hiện tượng đó dưới một thành ngữ "trạng thái mơ" (dreamy state).

- *Trí năng u ám:* người bệnh có thể như đã mất hết những gì xảy ra trong cơn và có thể được xem như đó là tập tính thôi. Có thể coi đây là những trạng thái trung gian giữa các cơn vắng ý thức "thuần túy" không có một biểu hiện tâm thần - vận động nào, người bệnh bất động, với tình trạng giả vờ của cơn vắng ý thức trong cơn động kinh nhỏ, trừ yếu tố thời gian của cơn khác thường và tập tính phức tạp. Ví dụ, sau khi lấy vé có thể lên tàu gần như người bình thường, đến khi có những hành vi mang tính chất không hợp thời của chuyến đi, và tình trạng quên sau khi lên cơn thì thường lúc đó mới phát hiện ra là do bệnh.

- *Những hiện tượng bệnh lý trung gian* còn có thể biểu hiện ở một số động tác đơn giản như: cơn nhai, miệng tóp tép như đang nhấm nháp thức ăn gì, hoạt động của bàn tay như vò tờ giấy hay cào gãi một vùng chi thể. Phức tạp hơn, xuất hiện cơn động kinh vùng chạy (epilepsia procursiva) hay đuổi theo một đối tượng nào đó trong mơ với dáng đi có lúc tự tin, có lúc ngập ngừng, có thể tránh các vật cản, biết dừng lại khi xe đi ngang qua, v.v... hoặc có một hoạt động đã được sắp đặt có tổ chức hơn, phức tạp hơn như để truy tìm gì đó trong bản thân người bệnh và xung quanh họ.

- *Những rối loạn thần kinh thực vật* như tiết mồ hôi, rối loạn vận mạch, rối loạn tiêu hóa (ợ hơi, sôi bụng, ứa nước dãi, rối loạn nuốt) và hô hấp. Có thể gặp cả cơn nhức đầu do rối loạn vận mạch. Bảng lâm sàng của rối loạn thần kinh thực vật có thể xuất hiện dưới nhiều dạng khác nhau, dễ bị nhầm với các loại đau do tổn thương thực thể. Vì thế người ta còn gọi là cơn động kinh nội tạng (visceral epilepsia).

Sau cùng, cũng cần lưu ý là tất cả các cơn động kinh có ổ khu trú, bất kỳ xuất phát từ đâu, cũng có thể chuyển thành cơn động kinh lớn.

- *Chẩn đoán điện não*:

Về lý thuyết, cơn động kinh thùy thái dương xuất hiện do sự phóng điện theo nhịp những sóng nhọn rồi đến những ổ sóng

nhọn chậm dần mà vị trí khu trú phụ thuộc vào điểm xuất phát cơn. Nhưng cơn thùy thái dương có thể biểu hiện theo sơ đồ này, nhưng thường hay gặp nó chỉ là sự mất đồng bộ của đường sóng, theo sau một loạt sóng chậm ít nhiều kéo dài nhưng thường phân bố rộng rãi, có xu hướng nhiều sang cả hai bên.

Trong trường hợp cần phẫu thuật thì ghi điện não đồ bề mặt không bảo đảm chẩn đoán, cần phải tiến hành ghi điện não định vị (stéréoélectro encéphalographie) bằng cách cắm những điện cực vào sâu trong não để theo dõi tiến triển của cơn và sự lan rộng ra các khu vực khác của tổ chức não, và nhất là để xác định chính xác xuất phát điểm của ổ động kinh khu trú.

- *Về phân loại,* với những biểu hiện lâm sàng về tâm thần vận động thuộc cơn động kinh thùy thái dương người ta còn gọi là:

+ Cơn động kinh tâm thần tương đương (equivalent psychique).

+ Cơn động kinh tâm thần - vận động.

1.7. Các cơn động kinh triệu chứng

Tùy theo nguyên nhân và cách phân loại, có:

- Động kinh di chứng: là những cơn động kinh do hậu quả của những chấn thương sọ não hoặc do di chứng của viêm não từ thời thơ ấu.

- Động kinh sau chấn thương sọ não: thể sớm và thể muộn.

- Động kinh do rượu, động kinh do u não...

2. Điều trị các cơn động kinh ổ khu trú

2.1. Nguyên tắc

+ Cần phải chẩn đoán chính xác ổ động kinh khu trú, xuất phát điểm của các cơn động kinh. Trên cơ sở đó tiến hành điều

trị căn nguyên là cơ bản (phẫu thuật hoặc các biện pháp điều trị chuyên khoa khác).

+ Dùng các thuốc chống động kinh chỉ là chữa triệu chứng trong những trường hợp chưa chẩn đoán được căn nguyên, không phải là điều trị căn bản.

+ Tùy theo tính chất của cơn, có thể vận dụng các thuốc chống động kinh với loại cơn động kinh lớn hoặc nhỏ. Phần lớn bệnh nhân đã xuất hiện trơ với nhiều loại thuốc đặc hiệu và thường có những biến đổi nhân cách, nên cần sử dụng thuốc theo phác đồ phối hợp và cho liều mạnh hơn trong phạm vi chỉ định.

+ Cần phải bảo đảm an toàn cho người bệnh và những người xung quanh, nhất là đối với các thể động kinh tâm thần tương đương hay thể động kinh tâm thần - vận động. Bệnh nhân phải được quản lý hộ lý như một bệnh nhân tâm thần.

+ Đối với cơn động kinh tâm thần - vận động có tính chất cấp tính được xem như trạng thái động kinh liên tục - cơn lớn.

2.2. Các loại thuốc điều trị

Dùng một trong những loại thuốc sau:

- *Phenytoin:* có tác dụng tốt với những rối loạn về tâm thần nếu được phối hợp với thuốc chống động kinh khác, nhưng không được dùng phối hợp với barbiturat. Mephenytoin (Mesantoin, Sacerno) với liều 0,4 - 0,8 g/ngày (liều trung bình), trong trường hợp cần thiết có thể có cho tới 1,50 g/24 giờ đối với người lớn.

- *Primidon (Lepsiral, Mylepsin):* xem phần điều trị cơn động kinh lớn, nếu không có hiệu quả cho tiếp Elisal.

- *Sultiam (Ospolor, Elisal) viên 0,02 hoặc 0,05g:* đối với người lớn bắt đầu từ 0,05g/ngày chia làm 3 - 4 lần, rồi tăng liều

chậm cho tới liều tối đa 1,20g (3 lần 0,40g)/24 giờ. Tùy theo tác dụng đối với từng bệnh nhân, không nhất thiết phải cho tới liều cao nhất.

Đặc tính của Ospolor là giúp cho giảm liều các thuốc chống co giật khác.

Tác dụng phụ và biến chứng: dị cảm ở mặt và các chi, tăng thông khí hô hấp, có thể gây trạng thái động kinh liên tục. Có trường hợp xuất hiện dị ứng nhiễm độc gây phản ứng của tủy xương và tổn thương thận.

- Carbamazepin (Finlepsin, Tegretol) bằng liều nhẹ và tăng dần với liều bắt đầu 0,20 g/lần cho tới liều tối đa trong 24 giờ là 1,20g (3 lần 0,40g).

Thuốc này có tác dụng tốt đối với những rối loạn tâm thần-vận động, nhưng tác dụng chống co giật có phần hạn chế, nên thường được dùng phối hợp với thuốc chống động kinh khác.

- Comitiadon (thuộc nhóm karbamid):

Thuốc này có độc tính cao nhưng đối với trường hợp trơ tác dụng điều trị với các thuốc chống động kinh khác thì cũng phải sử dụng kể cả đối với trẻ em, nếu không có biện pháp gì tốt hơn (theo Broser, Dreyer, Degen, Poeck,...).

Comitiadon bắt đầu bằng liều 0,50g (2 viên)/ngày, sau đó 1-2 tuần cho tăng từ 1 - 2 viên cho tới 6 viên/ngày đối với trẻ em hoặc 10 viên/ngày đối với người lớn.

- Thuốc hướng tâm thần:

Trong những trường hợp cần thiết, có thể cho phối hợp các thuốc hướng tâm thần:

+ Đối với trạng thái kích thích (hưng cảm): cho các thuốc an thần kinh (promethazin...) hay trường hợp nặng hơn cho haloperidol.

+ Đối với trạng thái sợ hãi, căng thẳng tinh thần cho dùng các loại thuốc trấn tĩnh thần kinh (meprobamat, chlordiazepoxid (Napoton, Librium), diazepam).

+ Trường hợp đặc biệt, nếu trạng thái hoàng hôn kéo dài có thể xử trí bằng chóang điện cho bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa tâm thần.

E. CÁC THỂ ĐỘNG KINH TRIỆU CHỨNG

Đứng trước một trường hợp bệnh nhân có cơn động kinh, nhất là cơn động kinh đầu tiên, vấn đề quan trọng đặt ra cho người thầy thuốc là chẩn đoán tìm ra nguyên nhân để có thể đề ra hướng xử trí đúng đắn nhằm ngăn ngừa cơn tái phát. Ai cũng biết cơn động kinh không có nghĩa đó là bệnh động kinh. Một cơn động kinh có thể là khởi phát của một bệnh động kinh nhưng cũng có thể là triệu chứng của một bệnh nào khác. Mặt khác, sự xuất hiện của động kinh vào các lứa tuổi khác nhau cũng có thể phản ánh các loại bệnh lý. Cần phải đi đến kết luận cơn động kinh ở bệnh nhân đó là động kinh nguyên phát hay động kinh triệu chứng để từ đó đi sâu nghiên cứu thêm về nguồn gốc của các tổn thương.

Trong lâm sàng, có nhiều bệnh thường có biến chứng thể hiện bằng cơn động kinh như:

- Các bệnh viêm màng não do vi khuẩn rất hay gây động kinh và thường gặp ở trẻ em nhiều hơn ở người lớn. Nhiều trường hợp động kinh là triệu chứng khởi phát. Cần chú ý đến các loại mầm bệnh như vi khuẩn sinh mủ, trực khuẩn lao, xoắn khuẩn giang mai, nấm.

- Các nhiễm khuẩn vào trục thần kinh, đặc biệt khi não - màng não bị xâm phạm đều có khả năng thể hiện bằng các cơn co giật. Cần chú trọng tới các bệnh viêm não do virus cũng như các bệnh viêm não cận nhiễm khuẩn hoặc sau nhiễm khuẩn khác.

- Sán não.

- Tai biến mạch máu não có thể khởi đầu bằng cơn động kinh. Hiện tượng này có thể xảy ra đối với chảy máu não, nhồi máu não, viêm tắc tĩnh mạch não cũng như chảy máu dưới nhện.

- Các loại u não khoảng 50% trường hợp gây động kinh, nhất là khi u nằm tại một số vùng như đỉnh, thái dương và u màng não. Động kinh thường xuất hiện sau 4 - 5 năm bị chấn thương sọ não kín.

- Động kinh cục bộ là một nhóm thường gặp trong các trường hợp di chứng chấn thương sọ não; các cơn cục bộ có thể chuyển sang toàn bộ hóa thứ phát. Khoảng 40 - 50% chấn thương sọ não gây động kinh.

- Ngoài ra, các bệnh nhân mắc bệnh não bẩm sinh hay thấy động kinh kết hợp với chậm phát triển tâm trí; đây cũng là những trường hợp thường có khuyết tật ở não.

F. ĐỘNG KINH Ở TRẺ EM

1. Nguyên nhân động kinh theo nhóm tuổi

- Sơ sinh: các loại động kinh có thể do khuyết tật phát triển của não, chấn thương sản khoa, bệnh rối loạn chuyển hóa (hạ calci máu, hạ đường máu, thiếu hụt vitamin B_6, phenylceton niệu, v.v...).

- Nhũ nhi (1 - 6 tháng): ngoài các nguyên nhân nói trên, cần chú ý tới động kinh co thắt gấp.

- Trẻ bé (6 tháng đến 3 năm): thường hay gặp co thắt gấp trẻ em, co giật do sốt cao, di chứng chấn thương sản khoa và thiếu hụt oxy não, nhiễm khuẩn, chấn thương.

- Trẻ em (3 - 10 tuổi): động kinh ở lứa tuổi này có liên quan đến di chứng thiếu oxy não ở giai đoạn chu sinh, chấn thương

khi ra đời hoặc sau đó, mọi loại nhiễm khuẩn, tắc động mạch hoặc tĩnh mạch não, v.v... Đặc biệt còn có loại động kinh không rõ nguyên nhân (động kinh nguyên phát).

- Thiếu niên (10 - 18 tuổi): phần lớn là do động kinh nguyên phát, chấn thương.

- Thanh niên: thời kỳ này có nhiều loại nguyên nhân phức tạp khác nhau. Cần chú ý tới động kinh nguyên phát, chấn thương, khối u, cai rượu hoặc ngừng các thuốc an thần - gây ngủ khác.

- Trung niên (35 - 60 tuổi): chấn thương, khối u, bệnh lý mạch máu, cai rượu hoặc các thuốc an thần đều có khả năng gây triệu chứng động kinh.

- Tuổi già (ngoài 60 tuổi): ở độ tuổi này, động kinh có thể do nguyên nhân bệnh mạch máu, khối u, bệnh thoái hóa và chấn thương.

Vấn đề được đặt ra ở đây là phát hiện được nguyên nhân qua lần xảy ra cơn đầu tiên ở bệnh nhân. Dựa vào các nguyên nhân theo nhóm tuổi trên đây cũng như căn cứ vào thực tế lâm sàng có thể nêu ra một số nhận xét sau:

+ Cơn động kinh đầu tiên có thể là triệu chứng của một tổn thương ở não, thường có đặc điểm: cơn thường xảy ra trong quá trình diễn biến hoặc thoái giảm của một bệnh toàn thể hoặc bệnh thần kinh và bệnh đó có thể đã có từ lâu, mới xảy ra hoặc đang tiến triển. Ở đây cần quan tâm tới cơn thiếu máu não cấp tính ở những người cao tuổi, máu tụ dưới màng cứng, áp xe não, loạn chuyển hóa trước tiên. Loiseau (1988), Weber (1987), Dalangre (1989) và cộng sự nhận thấy 13% trường hợp động kinh ở người ngoài 60 tuổi là do thiếu máu não cục bộ. Hopkins và cộng sự (1988) cho tỷ lệ 6%. Ngoài những nguyên nhân nói trên, còn cần chú ý tới các tổn thương có tính chất đặc biệt của một bệnh thoái hóa, di truyền hoặc rối loạn chuyển hóa thường gặp trong các trường hợp động kinh toàn bộ ở trẻ em. Nhiều

trường hợp động kinh cục bộ triệu chứng còn có thể xảy ra nhiều năm sau khi bệnh nhân bị một chấn thương sọ não kín hoặc một tai biến mạch máu não. Đó cũng là những tình huống chẩn đoán lâm sàng cần tới sự xác minh của chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ hạt nhân.

+ Cơn động kinh đầu tiên có thể là khởi đầu của bệnh động kinh cục bộ hoặc toàn bộ: các yếu tố về tiền sử gia đình, tuổi của bệnh nhân, đặc điểm lúc xảy ra cơn và nhất là kết quả ghi điện não đồ cũng như thăm khám lâm sàng đều không phát hiện được những bất thường gì như trong trường hợp có tổn thương ở não nêu trên đây. Do đó người ta đã sử dụng thuật ngữ động kinh nguyên phát. Trong nghiên cứu của Loiseau và cộng sự (1988), các cơn động kinh khởi đầu của động kinh nguyên phát cục bộ hoặc toàn bộ chiếm tỷ lệ 10%. Các cơn đó khá phổ biến đối với trẻ em (30%) và thiếu niên (25%). Chính nhờ theo dõi lâu dài người ta có thể khẳng định được cũng như phân biệt được bệnh động kinh với các loại động kinh triệu chứng khác.

+ Trường hợp nếu vẫn chưa tìm được nguyên nhân của cơn động kinh đầu tiên thì phải chờ sự xuất hiện lần thứ hai của cơn đó. Tuy nhiên tỷ lệ tái diễn đó là từ 27 - 71% theo nghiên cứu của nhiều nhóm tác giả từ năm 1981 - 1988.

Vì những lý do trên, cần phải cân nhắc quyết định tiến hành điều trị khi thấy các tài liệu lâm sàng hoặc các kết quả xét nghiệm cho phép sắp xếp cơn động kinh đầu tiên ở một bệnh nhân vào một hội chứng động kinh nhất định nào đó.

2. Các thể động kinh ở trẻ em

Trong lĩnh vực thần kinh thiếu nhi, động kinh là một nhóm bệnh phổ biến nhất và khá phức tạp. Cách đây hơn 20 thế kỷ, Hippocrate đã khẳng định rằng một cơn co giật toàn thể ở trẻ em bao giờ cũng phải được coi là một đe dọa nghiêm trọng cho tới khi bệnh nhi được thăm khám toàn diện và có đủ thời gian theo dõi để chứng minh cơn đó chỉ là một triệu chứng thoảng

qua của một căn bệnh nhất thời và có thể điều trị được. Ai cũng biết rằng, ở trẻ em hiện tượng co giật là những triệu chứng thường gặp trong một loạt các rối loạn của hệ thần kinh. Người ta nhận thấy (Samuel Livingston, 1956) các cơn co giật thường xảy ra vào những năm đầu của tuổi ấu thơ. Chính vì vậy trong lâm sàng, việc xem xét sự liên quan giữa các yếu tố nguyên nhân với sự phát triển của hệ thần kinh qua các lứa tuổi khác nhau có thể giúp cho chẩn đoán thêm chính xác và tiên lượng đáng tin cậy. Trên thực tế, một mặt cần chú ý mối liên quan giữa nguyên nhân và lứa tuổi của trẻ em, mặt khác cần xem xét mối liên quan giữa lứa tuổi với các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhi.

3. Phân loại các hội chứng động kinh của trẻ

Căn cứ vào bảng phân loại quốc tế của Liên hội Quốc tế chống động kinh (ILAE, 1981) và dựa trên thực tế lâm sàng, có thể sắp xếp các hội chứng động kinh thường gặp ở trẻ em nói chung theo các lứa tuổi sau:

3.1. Trẻ sơ sinh

- Co giật sơ sinh lành tính (Dehan, 1977).
- Co giật sơ sinh lành tính gia đình (Rett, 1964).
- Co giật sơ sinh ngày thứ 5 (Horst Todt, 1986).
- Bệnh não giật cơ sớm (Aicardi, 1978).
- Bệnh não động kinh sớm ở trẻ em (Ohtahara, 1978).

3.2. Nhũ nhi

- Co giật do sốt cao.
- Hội chứng West (West, 1841).
- Động kinh giật cơ lành tính của nhũ nhi.

- Động kinh giật cơ trầm trọng của nhũ nhi.

- Động kinh giật cơ mất trương lực.

- Hội chứng Lennox - Gastaut (Lennox và Davis, 1950; Gastaut, 1966).

3.3. Trẻ nhỏ

- Động kinh cơn nhỏ (cơn vắng ý thức).

- Động kinh với cơn vắng ý thức giật cơ.

- Động kinh cục bộ lành tính.

- Động kinh cục bộ lành tính có nhọn - điện não ở trung tâm thái dương.

- Động kinh cục bộ lành tính có kịch phát - điện não ở chẩm.

- Các thể động kinh cục bộ lành tính khác.

- Hội chứng Lindau - Kleffner (Lindau và Kleffner, 1957).

- Động kinh có nhọn sóng - điện não liên tục khi ngủ.

3.4. Thiếu niên

- Động kinh cơn nhỏ (vắng ý thức) của thiếu niên.

- Động kinh giật cơ lành tính của thiếu niên.

- Động kinh cơn lớn khi tỉnh giấc.

- Các cơn cục bộ lành tính của thiếu niên.

- Hội chứng Kojewnikoff.

- Động kinh giật cơ tiến triển chưa rõ căn nguyên.

4. Tuổi và triệu chứng động kinh ở trẻ em

Qua bảng phân loại trên, chúng ta thấy có một sự liên quan mật thiết giữa tuổi của bệnh nhi với các cơn động kinh.

Có thể nói rằng trẻ càng nhỏ thì não càng dễ bị kích thích và dễ phản ứng với các tác nhân công kích bằng các biểu hiện co giật. Tuy nhiên trẻ càng nhỏ bao nhiêu thì các phản ứng co giật đó càng ít mang tính chất hệ thống bấy nhiêu. Ví dụ những cơn co giật ở trẻ sơ sinh và nhũ nhi thường chủ yếu là cục bộ và phần lớn cũng biến đổi về mặt lâm sàng và khu trú. Do đó trừ các phản ứng co cứng toàn bộ, các cơn co giật thường kín đáo, có khi chỉ thấy run, có nhịp ở ngọn chi, hoặc ở mép, có khi chỉ thấy trẻ thoáng đờ mặt hay ngây người một chút. Trên bản ghi điện não đồ, các cơn phóng điện thường thể hiện qua các đợt sóng chậm, biên độ vừa, chậm đến hoặc nhanh dần tùy theo từng trường hợp và thường diễn ra trong một khu vực giới hạn. Vì vậy phải kết hợp lâm sàng với điện não đồ trong chẩn đoán.

Sau những tháng đầu và những năm đầu có thể thấy xuất hiện nhiều giai đoạn kịch phát: một số cơn lúc này không phải là động kinh, ví dụ cơn khóc lặng hoặc cơn ngất; một số khác có biểu hiện co cứng hoặc co giật kèm theo rối loạn ý thức. Đây cũng là lứa tuổi thấy xảy ra các cơn co giật do sốt hoặc do rối loạn chuyển hóa thoáng qua. Để có chẩn đoán đúng, cần xét nghiệm điện não đồ một cách có hệ thống.

Các cơn thực sự là động kinh thường biểu hiện toàn thể hoặc nửa người toàn thể. Các cơn cục bộ thường hiếm và các thể tâm thần - vận động có thể diễn ra dưới dạng cơn vắng giả hiệu, còn biểu hiện của cơn tự động tâm thần - vận động cũng kín đáo.

Từ 3 tuổi trở đi là giai đoạn có thể xuất hiện động kinh cơn nhỏ.

Ở các tuổi lớn hơn, cơn động kinh ở trẻ em xảy ra giống như ở người lớn, thường là cơn toàn thể. Các cơn cục bộ nếu không kèm theo rối loạn ý thức có thể được trẻ mô tả lại khá rõ ràng. Các cơn tâm thần - vận động có triệu chứng khá phong phú. Các cơn vắng của động kinh cơn nhỏ cũng dễ được nhận dạng.

Điều đáng chú ý là các thể không điển hình với các biểu hiện như cơn đau bụng, nhức đầu, các rối loạn xảy ra trong khi trẻ đang ngủ. Ở đây cần kết hợp chặt chẽ, theo dõi lâm sàng với đánh giá kết quả ghi điện não đồ để có thể đặt chẩn đoán chính xác.

5. Lâm sàng

5.1. Cơn toàn thể

5.1.1. Cơn vận động của động kinh cơn lớn:

Điển hình là những cơn co giật ở bệnh nhi. Mất ý thức đột ngột làm cho trẻ bị ngã; trước đó có thể đã có vài ba động tác kiểu giật cơ và phát ra tiếng kêu, tiếp theo là một giai đoạn co cứng toàn bộ cơ thể, sau đó xuất hiện các động tác giật với tốc độ nhanh, biên độ hẹp; các động tác giật đó thưa dần về mặt nhịp độ cũng như biên độ ngày một rộng hơn. Sau cùng bệnh nhi đi vào hôn mê nối tiếp bằng một giai đoạn ngủ. Khi tỉnh giấc, trẻ trở lại trạng thái bình thường và không nhớ gì về chuyện đã xảy ra.

Ghi điện não đồ thấy khởi đầu có một hoạt động nhanh với sóng nhọn toàn thể 10 chu kỳ/giây gián đoạn xen kẽ dần bằng xự xuất hiện các sóng chậm đồng thì và có nhịp: hiện tượng đó phản ánh giai đoạn chuyển từ co cứng sang co giật trên lâm sàng. Đến giai đoạn còn vài động tác giật cơ sau cùng thì các hoạt động đó cũng chấm dứt và nối tiếp bằng các sóng chậm đa dạng lan tỏa. Điện não đồ trở lại hình thái như trước khi có cơn vào khoảng từ vài phút đến vài giờ. Ghi điện não ngoài cơn thấy có nhiều phóng lực kịch phát là những phức hợp nhọn - sóng toàn thể thường thấy rõ trong khi tiến hành nghiệm pháp kích thích.

Về mặt tiến triển, động kinh cơn lớn thường kéo dài vài phút; giai đoạn lú lẫn và ngủ tiếp đó cũng trong vòng 10 phút; sau cùng trẻ trở lại trạng thái bình thường như trước khi có cơn động kinh. Một nguy cơ của động kinh cơn lớn là các cơn co giật kéo dài có thể đưa bệnh nhân vào trạng thái động kinh.

Đối với các trẻ dưới 5 - 6 tuổi có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện của động kinh toàn bộ như tăng thân nhiệt (sốt quá cao), rối loạn chuyển hóa. Nhưng khi trẻ lớn lên thì các yếu tố đó không còn khả năng gây động kinh và nhất là nếu trẻ đã được điều trị. Đối với động kinh toàn thể nguyên phát, các cơn thường không nhiều và một số trường hợp có thể hết cơn lúc 10 tuổi. Còn đối với động kinh thứ phát do nguyên nhân thực thể, sau lúc ngủ dậy thì vẫn có thể xảy ra cơn toàn bộ xen kẽ với cơn cục bộ.

5.1.2. Cơn vắng của động kinh cơn nhỏ:

Thông thường là những cơn mất ý thức đột ngột, từ 5 - 15 giây, làm cho bệnh nhi bị gián đoạn tiếp xúc với bên ngoài; ví dụ đang nói bỗng nhiên ngừng lại, đang đi cũng đứng sững lại, đang viết tự nhiên bỏ dở và khi hết cơn lại tiếp tục nối lại sự việc bỏ dở, lại đi tiếp và viết tiếp. Số cơn có thể xảy ra vài chục lần trong ngày. Ghi điện não đồ thấy hoạt động kịch phát đều đặn với các phức hợp nhọn - sóng toàn thể lan tỏa theo nhịp 3 chu kỳ/giây. Cơn phóng lực kéo dài từ 15 - 20 giây và cũng có khi không kèm theo biểu hiện lâm sàng.

Cơn vắng có thể dưới dạng đơn thuần hoặc phức hợp (kết hợp thêm nhiều biểu hiện khác như co giật rất kín đáo, giảm trương lực tư thế, động tác tự động). Động kinh cơn nhỏ nói chung là nguyên phát; một số trường hợp thứ phát là triệu chứng của tổn thương thực thể ở não. Tiến triển nói chung khả quan vì 3/4 trường hợp hết cơn sau vài năm; tuy nhiên 1/3 bệnh nhi có thể bị yếu kém trí tuệ và 1/3 khi hết cơn nhỏ lại tiếp bằng cơn lớn.

5.1.3. Động kinh giật cơ ở trẻ em:

Cơn thường xảy ra trước lúc 4 tuổi, khoảng 1/3 trường hợp có tiền sử gia đình, lâm sàng là hiện tượng giật cơ toàn khối xảy ra rất ngắn. Cơn có thể ở đầu, nếu ở chi trên thì lúc xảy ra cơn

bệnh nhi sẽ ném vứt đi những vật dụng đang cầm tay, 1/2 số bệnh nhi có cơn toàn thể và bị ngã gục. Cơn xảy ra đôi khi tới hàng chục lần trong ngày, nhất là lúc ban sáng.

Ghi điện não đồ thấy phóng lực kịch phát đồng thời hai bên xuất hiện nhiều lần thành cặp ngắn, tần số hơn hoặc bằng 3 chu kỳ/giây. Đây là một thể đặc biệt nặng hơn động kinh cơn lớn và động kinh cơn nhỏ; thường hay có rối loạn trí tuệ kèm theo và ngoài cơn giật cơ có thể có cơn toàn thể. Tuy nhiên bệnh không nặng bằng hội chứng Lennox - Gastaut mặc dầu về một vài điểm có hiện tượng giống nhau.

5.2. Cơn cục bộ

Đặc điểm chung là các cơn động kinh xảy ra do hoạt động kịch phát, vì tổn thương khu trú tại một vị trí nhất định ở não và các triệu chứng lâm sàng có liên quan đến chức năng của vùng vỏ não có tổn thương đó. Tuy vậy cũng cần chú ý là ở trẻ em, các cơn khởi phát cục bộ lại phần lớn có khuynh hướng toàn bộ hóa; mặt khác phóng lực cục bộ có thể xảy ra xa vị trí của tổn thương; ngoài ra cũng có khi động kinh cục bộ ở trẻ em xảy ra không tìm được tổn thương thực thể.

5.2.1. Cơn vận động:

Điển hình là cơn Bravais - Jackson, do phóng lực cục bộ ở vùng đỉnh. Lâm sàng thấy những hiện tượng co giật nửa người đối bên với phía tổn thương và thường không bị rối loạn ý thức. Các cơn có thể hoàn toàn cục bộ nhưng nếu toàn bộ hóa thứ phát sẽ kèm theo rối loạn ý thức.

Ghi điện não đồ trong cơn cho thấy tại vùng đỉnh có hoạt động nhọn nhanh trong giai đoạn co cứng và hoạt động nhọn - sóng có nhịp trong giai đoạn co giật. Giữa các cơn, tại các khu vực nói trên cũng có hoạt động bất thường là các sóng nhọn - tản phát trên một nền chậm và đa dạng.

5.2.2. Động kinh trẻ em có kịch phát ở đỉnh:

Đây là một thể đặc biệt chỉ gặp ở trẻ em và lành tính. Bệnh thường xảy ra trong khoảng từ 2 - 12 tuổi với đỉnh cao cho lứa tuổi từ 7 - 10. Cơn hay xảy ra ban đêm, vào lúc bắt đầu của giấc ngủ; cơn diễn ra dưới dạng co cứng nửa mặt, bệnh nhi vẫn biết và vì vậy rất lo lắng.

Điện não ghi giữa các cơn cho thấy một ổ nhọn ở vùng đỉnh, đặc biệt liên quan tới phần dưới của khu vực này.

Điều trị đạt kết quả tốt và thường khỏi bệnh vào tuổi dậy thì, không có di chứng.

Một số trường hợp có khi thấy xen lẫn với cơn cục bộ là các cơn toàn thể và trên bảng ghi điện não thấy yếu tố bất thường có tính chất lan tỏa.

5.2.3. Cơn động kinh vặn thân:

Thể hiện của cơn là quay mắt chậm về một phía (cơn quay mắt) có thể kèm theo động tác quay đầu (quay mắt, quay đầu) cùng về một phía đó. Đồng thời các chi cùng phía đó cũng sang thể gấp và các chi phía bên kia lại duỗi. Có thể thấy kèm theo các giật cơ trong lúc diễn ra các hiện tượng nói trên. Tùy theo vị trí giải phẫu của phóng lực sẽ thấy có hoặc không rối loạn ý thức. Cũng có khi cơn vặn thân kết hợp với một số hiện tượng cục bộ khác và cả toàn bộ hóa thứ phát. Người ta thường thấy vị trí của ổ động kinh ở bán cầu não bên đối diện với phía quay.

5.2.4. Các cơn cảm giác và giác quan:

Loại cơn này thường hiếm và chỉ gặp ở các trẻ lớn. Đó là những cơn cảm giác (thấy tê bì nặng nề ở nửa thân), cơn thị giác (thấy hiện tượng tỏa sáng hoặc có màu, hoặc thấy mờ tối ở nửa thị trường phía đối diện với ổ động kinh), cơn thính giác (nghe thấy những âm thanh bất thường và ở cả hai tai).

Trên bản ghi điện não đồ, các cơn cục bộ này được thể hiện bằng những dấu hiệu bất thường khu trú: vùng đỉnh - sau đối với cơn cảm giác, vùng chẩm - thái dương với cơn thị giác, vùng thái dương với cơn thính giác.

5.2.5. Động kinh tâm thần - vận động:

Tổn thương của động kinh này có thể ở vùng thái dương hoặc vùng khứu não.

Trước hết là rối loạn ý thức giống như cơn vắng trong động kinh cơn nhỏ, do đó người ta gọi là cơn vắng giả hiệu. Các cơn này thường khởi đầu và kết thúc không đột ngột như trong động kinh cơn nhỏ và thường dài hơn. Ý thức không bị mất hoàn toàn nên bệnh nhi vẫn nhớ lại một cảm tưởng hơi dị kỳ trong quan hệ lúc xảy ra cơn với môi trường. Cơn vắng này kèm theo các tự động vận động và diễn ra tùy theo tuổi của bệnh nhi; ở trẻ nhỏ là động tác mút, nuốt, co duỗi chân tay không hệ thống; từ 4 - 5 tuổi trở đi là các động tác trong đời sống hàng ngày như xỉ mũi, gãi, cởi quần áo, các trẻ lớn sẽ có những động tác và tác phong phức tạp hơn nhưng vẫn giữ tính chất láy lại và không phù hợp với hoàn cảnh. Trong khi xảy ra cơn có thể thấy rối loạn cảm xúc (lo âu, vật vã, cười, khóc) và rối loạn thực vật (rối loạn vận mạch, tim, hô hấp, ruột, tiểu tiện).

Các cơn nói trên có thể xảy ra nhiều lần trong ngày nhưng thường gián cách nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Mặt khác cũng hay thấy xen lẫn với các giai đoạn có cơn động kinh toàn thể.

Ghi điện não trong cơn cho thấy có một hoạt động khởi phát ở thái dương với các sóng nhịp chậm tiếp nối bằng hoạt động đồng thời lan tỏa. Giữa các cơn thường thấy một ổ sóng chậm tản phát biến dạng ở phía thấp của bán cầu não. Ở các trẻ bé hay thấy các biểu hiện ngớ ngẩn, toàn thể, kịch phát kết hợp thêm.

5.2.6. Các cơn nội tạng và thực vật:

Nói chung người ta rất ít gặp các cơn kịch phát liên quan tới hô hấp hoặc tim mạch. Phổ biến là các cơn đau bụng, cơn nhức đầu, cơn chóng mặt.

5.2.7. Các cơn có triệu chứng cảm xúc:

Trong quá trình của các cơn cục bộ cũng đã thấy một số biểu hiện cảm xúc như cười và nhất là lo lắng. Ngoài một số thể khác như: động kinh cơn cười, cơn lo lắng ban ngày, cơn động kinh hoảng hốt ban đêm.

5.3. Hội chứng động kinh toàn thể

Một số tổn thương thực thể ở não có biểu lộ bằng các cơn động kinh kết hợp với suy thóai trí tuệ nặng nề.

5.3.1. Hội chứng West:

Bệnh còn được gọi là động kinh co thắt gấp, loạn nhịp điện thế cao. Thường hay gặp vào giữa năm đầu của trẻ, phần lớn thứ phát hoặc do khuyết tật của não hay một bệnh bẩm sinh, hoặc do tổn thương thần kinh thời chu sinh.

Lâm sàng có hai điểm quan trọng:

- Một là các cơn co thắt gấp, xảy ra đột ngột trong vài giây và diễn ra thành từng cặp, trong ngày có nhiều cặp xuất hiện. Cũng có khi chỉ thấy các kiểu cơn trương lực khác nhau, ví dụ cơn duỗi.

- Hai là sự phát triển tâm lý - vận động bị đình trệ sớm và nặng.

Ghi điện não thấy rõ các rối loạn: hoạt động chậm một cách hỗn loạn, đa dạng, lan tỏa, điểm thêm các cơn kịch phát. Hiện tượng loạn nhịp điện thế cao này lúc đầu có thể gián cách và rõ hơn trong giấc ngủ của bệnh nhi, nhưng về sau diễn ra một cách

thường xuyên và chỉ bị gián đoạn do các cơn co cứng đưa đến dạng sóng dẹt đột ngột và ngắn ngủi trên đường ghi.

Hội chứng West trong phần lớn các trường hợp tiến triển thành một bệnh não mạn tính kết hợp động kinh và sa sút trí tuệ.

5.3.2. Hội chứng Lennox - Gastaut:

Bệnh còn có tên là bệnh não động kinh ở trẻ có nhọn - sóng chậm lan tỏa. Khoảng 70% trường hợp có tổn thương thực thể ở não lúc biểu lộ hội chứng này, trong đó có vai trò quan trọng của hội chứng West; tuy nhiên 30% trường hợp không thấy rõ nguyên nhân.

Tuổi khởi bệnh trong khoảng từ 2 - 7 tuổi với đỉnh cao vào lúc 3 tuổi.

Triệu chứng lâm sàng bao gồm các cơn động kinh, thóai triển tâm trí và những bất thường trên điện não đồ.

Các cơn động kinh thường là cơn co cứng toàn bộ, đôi khi cục bộ hoặc thiên về một bên, tiếp nối bằng các cơn vắng hoặc tự động tâm thần - vận động. Cơn vắng thường xảy ra nhưng không điển hình là những giai đoạn mất ý thức ngắn ngủi chừng 5 giây khởi đầu và kết thúc không đột ngột như trong động kinh cơn nhỏ; mặt khác ý thức bị thu hẹp không hoàn toàn. Ngoài ra có thể có cơn mất trương lực, cơn giật cơ toàn khối hai bên, cơn giật và cơn co giật. Phổ biến nhất là trong phần lớn các trường hợp đều thấy có các cơn vắng không điển hình và các cơn co cứng, cũng như có thể cả động kinh liên tục. Các giai đoạn có cơn này bất thường: có biểu hiện nhiều lần trong ngày một thời gian rồi bặt đi một thời gian dài hay ngắn.

Biến đổi tâm thần gặp ở phần lớn bệnh nhi và thường diễn ra trước các dấu hiệu khác với đặc tính chung là luôn tiến triển nặng hơn. Tuy nhiên cũng có trường hợp chỉ thấy chậm phát triển trí tuệ với các rối loạn tác phong mà thôi.

Đặc điểm của điện não đồ là sự có mặt của các nhọn - sóng chậm lan tỏa, với nhịp dưới 3 chu kỳ/giây, phân bố lan tỏa và đối xứng. Thường có thêm cả các nhọn sóng nhanh lẻ tẻ, các nhọn toàn thể có màu sắc chu kỳ và đôi khi thấy các nhọn khu trú.

Tiên lượng của hội chứng Lennox - Gastaut bị hạn chế vì các cơn động kinh khó điều trị và hiện tượng chậm phát triển tâm trí. Khoảng 10 - 15% bệnh nhi có thể có một cuộc sống xã hội tương đối bình thường.

5.4. Vấn đề thần kinh tâm lý

Các rối loạn thần kinh tâm lý của trẻ động kinh khá phức tạp. Phân tích các rối loạn đó có thể góp phần khu trú ở động kinh và soi sáng các cơ chế của rối loạn về rèn luyện học tập và ứng xử riêng của từng loại động kinh. Nghiên cứu thần kinh tâm lý không phải chỉ chú trọng tới thể loại động kinh, thời gian mắc bệnh và tần suất các cơn mà còn phải quan tâm đến các hình thái khu trú và cả tuổi khởi phát các hiện tượng rối loạn. Trong lâm sàng có thể thấy tất cả các triệu chứng bệnh lý tâm thần kết hợp với các cơn động kinh. Cần phải chú ý tới tính chất biến đổi rất lớn của các triệu chứng đó trong quá trình tiến triển của bệnh; có thể nói rằng các biến đổi đó còn lớn hơn các biến đổi thường gặp trong tâm thần học trẻ em.

Phần lớn các trẻ em động kinh có một trí tuệ bình thường. Ở một số cháu, chậm phát triển ngôn ngữ có khi là triệu chứng chủ yếu và có thể do ưu thế bán cầu não. Sự suy giảm trí năng cần được quan tâm đặc biệt. Nhiều tác giả nhấn mạnh tới nguy cơ lỡ học của trẻ động kinh và điều đó gián tiếp cho thấy chính những khó khăn trong rèn luyện học tập đứng hàng đầu của triệu chứng. Tóm lại, động kinh ở trẻ em thường hay kết hợp với các rối loạn về nhận thức và ứng xử làm cho sự học tập và hòa nhập xã hội trở nên khó khăn.

Đối với người thầy thuốc, khó khăn chủ yếu có thể nói là vấn đề lượng giá các yếu tố tâm lý hiện diện ở từng cháu và xét đoán xem nó có tham gia trong cơ cấu bệnh lý của động kinh không. Như vậy cần phải quan sát, tiến hành các test tâm lý, trao đổi tiếp xúc và nếu có thể được, nên giao những việc này cho các nhà tâm lý học.

Sau cùng là vấn đề trẻ động kinh trong tổ ấm gia đình. Dĩ nhiên mỗi gia đình đều có cách xử sự riêng khi có một người trong gia đình mắc động kinh. Còn bản thân người thầy thuốc không thể tự mình giải quyết mọi việc mà phải cần tới sự hỗ trợ của một nhóm tâm lý - xã hội và đó là vai trò quan trọng của y tế cộng đồng.

5.5. Chăm sóc trẻ động kinh

J. de Ajuriaguerrea đã nói: "Trẻ em là một cơ thể đang phát triển, luôn biến động trong tổ chức các cấu trúc hình thái chức năng và không ổn định trong các biểu hiện của các tác phong". Từ khi lọt lòng đến tuổi thiếu niên, bản thân sự tiến triển của trẻ em đòi hỏi ta phải luôn luôn xem xét lại các chương trình chăm sóc, các phương thức chữa trị giáo dưỡng trên nguyên tắc coi trẻ em là một cá thể. Vì vậy công tác chăm sóc trẻ em động kinh phải luôn luôn tuân theo các mục tiêu rất đặc biệt và không bao giờ tự giới hạn trong việc thu hẹp lại các quy định đã được đặt ra đối với bệnh nhân người lớn. Có thể khẳng định rằng trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ lại. Do đó cần phải chú trọng tới toàn bộ các vấn đề lâm sàng, tâm lý và xã hội đã được đặt ra đối với bệnh nhi và gia đình của các cháu chứ không nên tách biệt các vấn đề đó ra. Nicole Pinsard, một nhà thần kinh học trẻ em của Pháp đã khẳng định vai trò của người thầy thuốc gồm ba mặt: điều trị bằng cách áp dụng một cách thích hợp phương thức chữa bệnh, liệu pháp tâm lý đối với gia đình, bệnh nhi, và tác động của xã hội qua thông tin của mọi người xung quanh, nhất là môi trường học tập của trẻ.

6. Điều trị

Điều trị nhằm mục đích giảm bớt số cơn động kinh hoặc tốt nhất xóa bỏ các cơn đó, hạn chế tối đa tác dụng thứ phát của thuốc men và ảnh hưởng của điều trị đối với đời sống tâm lý, nhận thức và xã hội bệnh nhi. Trong vòng 20 năm qua, sự hiểu biết kỹ về chuyển hóa của các thuốc động kinh đã cho chúng ta biết là các phương thức hấp thu và thải trừ thuốc có thể biến đổi theo lứa tuổi. Khái niệm này cần cho việc lựa chọn các thuốc điều trị căn cứ cả vào thể loại động kinh. Hiện nay chúng ta có rất nhiều thuốc động kinh mới, trong đó một số thuốc rất có hiệu lực nhưng không phải vì thế mà quên lãng giá trị đã được khẳng định của các thuốc động kinh gọi là kinh điển.

Theo dõi điều trị phải chú ý đồng thời tới lâm sàng, điện não đồ và sinh học. Trạng thái lâm sàng và loại động kinh sẽ quyết định việc kiểm tra điện não đồ. Tuy nhiên không nên lạm dụng ghi điện não cũng như không nên ghi liên tiếp mặc dầu lâm sàng vẫn ổn định. Mặt khác các xét nghiệm kiểm tra sinh học, huyết học và gan không phải bao giờ cũng có thể ngăn ngừa được các tai biến nặng có thể bất chợt xảy ra không lường trước được. Như vậy chính sự theo dõi lâm sàng là chủ yếu để đánh giá hiệu lực của điều trị đối với tần số cơn động kinh, phát hiện các tác dụng thứ phát của thuốc nếu có và ảnh hưởng của điều trị đối với tác phong và trí năng của bệnh nhi.

Trong trường hợp động kinh xảy ra đơn thuần, không kèm theo các dấu hiệu thần kinh và/hoặc tâm thần quan trọng, mục tiêu chủ yếu của người thầy thuốc là thông qua việc điều trị hợp lý chứng bệnh, nhằm tạo cho bệnh nhi có được một cuộc sống bình thường trong môi trường gia đình, học đường và xã hội. Nếu điều trị được thực hiện đúng đắn và các tác dụng thứ phát không có hoặc có rất ít thì trẻ em mắc một chứng động kinh đơn thuần phải được theo học bình thường. Muốn thế, cần phải có sự kết hợp chặt chẽ của gia đình bệnh nhi, của thầy cô giáo, của thầy thuốc học đường và thầy thuốc chuyên khoa.

Cuộc sống hàng ngày và xã hội của trẻ em động kinh thường hay bị ngăn trở vì những điều cấm đoán máy móc, không xác đáng. Không nên cấm bệnh nhi xem vô tuyến truyền hình: trẻ vẫn có thể xem vô tuyến truyền hình ở một máy được điều chỉnh tốt, ngồi ở một khoảng cách vừa phải và nên tránh sự tương phản ánh sáng trong một căn phòng quá tối. Trong phần lớn các trường hợp, trẻ động kinh vẫn có thể tham gia sinh hoạt tập thể với điều kiện phải theo dõi thuốc men đều đặn.

Đối với các cháu mắc động kinh trầm trọng, chúng tôi mong rằng công tác chăm sóc về điều trị, tâm lý và học tập đặc biệt sẽ được các nhóm chuyên biệt phụ trách và tổ chức trong các cơ sở riêng.

G. TRẠNG THÁI ĐỘNG KINH

1. Đại cương

Trạng thái động kinh còn được gọi là động kinh liên tục, được xác định bởi sự xuất hiện đột ngột hàng loạt các cơn co giật liên tiếp, chồng lên nhau, cơn trước chưa chấm dứt hẳn, cơn sau đã tới, làm mất khả năng khôi phục lại ý thức và các rối loạn nặng nề sau mỗi cơn (hô hấp, tuần hoàn, nội môi...). Do đó người bệnh không tỉnh hẳn, vẫn ở trạng thái hôn mê giữa các cơn, có thể bị ngạt thở, trụy tim mạch, phù phổi cấp và các rối loạn TKTV nặng nề (tăng thân nhiệt...). Nếu không được cấp cứu kịp thời, tử vong sẽ đến rất nhanh (tỷ lệ tử vong trung bình trên thế giới từ 15 - 33%). Tỷ lệ biến chứng trạng thái động kinh trên thế giới vào khoảng 1,6% trong các loại động kinh, riêng động kinh triệu chứng là 9% (Whitty, Taylor).

Trạng thái động kinh thường xảy ra ở những người bệnh động kinh có nhịp độ mau cơn, bị ngừng thuốc chống động kinh đột ngột, nhưng cũng có thể gặp trong một số trường hợp có căn nguyên khác: u não, áp xe não, chảy máu não - màng não, viêm màng não, viêm não, nhồi máu não, chấn thương sọ não, nhiễm

độc thuốc (amfetamin, cocain, isoniazid), hạ natri và calci máu, urê máu cao, hạ đường máu, thiếu oxy mô và cai nghiện rượu, cai nghiện thuốc an thần.

- *Về phân loại,* thường được chia ra các thể sau:

+ Trạng thái động kinh cục bộ (Jackson).

+ Trạng thái động kinh cơn nhỏ (état de petit mal).

+ Trạng thái động kinh tâm thần - vận động (etat de mal psychomoteur).

+ Trạng thái động kinh không co giật, chỉ biểu hiện một triệu chứng lắp lời (echolalia) được coi như một loại của động kinh phản xạ (Eduard Linetsky, Neurology, 2000).

+ Trạng thái động kinh cơn lớn (état de grand mal).

- *Về triệu chứng lâm sàng:* mỗi thể đều mang tính chất và những đặc điểm cơ bản của loại động kinh đó. Ngoài bảng lâm sàng điển hình của trạng thái động kinh cơn lớn như đã mô tả trên, trạng thái động kinh cơn nhỏ thường hiếm và người bệnh chuyển sang một trạng thái lẫn tâm thần (confusion mental) kéo dài, trạng thái động kinh tâm thần - vận động vẫn mang màu sắc lâm sàng giống hệt cơn cơ bản, còn trạng thái động kinh cục bộ biểu hiện bằng những rung chuyển cơ liên tiếp, cố định và hạn chế ở một vùng cơ thể, với nhịp độ rất đều đặn trong thời gian mấy giây. Quá trình động kinh liên tục cục bộ có thể bị ngắt quãng bởi những cơn Jackson thực thụ. Hiện nay người ta đã biết rõ xuất phát của những cơn động kinh cục bộ đó là ở khu vực vận động của vỏ não.

- *Về điều trị:* phải sử dụng thuốc chống co giật có tác dụng bền, dài hạn, đủ liều, đưa nhanh vào cơ thể bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch, nhưng cũng có phần nguy hiểm nên phải cân nhắc thận trọng.

2. Xử trí trạng thái động kinh cơn lớn

2.1. Nguyên tắc

+ Phải điều trị tại chỗ bệnh nhân.

+ Phải điều trị ngay tức khắc bằng phương tiện sẵn có.

+ Phải xử trí cắt được các cơn co giật động kinh liên tục trước tiên trong khi chưa chẩn đoán được nguyên nhân gây bệnh.

+ Sau xử trí ban đầu có hiệu quả, nếu tình trạng bệnh nhân bảo đảm khi vận chuyển, sau khi cân nhắc thận trọng có thể cho chuyển người bệnh tới những trung tâm cấp cứu hồi sức tích cực hoặc thần kinh gần nhất bằng những phương tiện vận chuyển chuyên dụng kèm theo điều kiện bảo đảm điều trị liên tục dọc đường.

2.2. Hướng xử trí chung

Trong khi chưa có chẩn đoán xác định căn nguyên, cần vận dụng các biện pháp sau:

+ Đề phòng và bảo đảm hô hấp, tuần hoàn.

+ Chống phù nề não.

+ Đề phòng và xử lý viêm phổi bội nhiễm.

2.2.1. Biện pháp điều trị bằng thuốc chống động kinh đặc hiệu:

Các biện pháp điều trị, cấp cứu đối với các rối loạn và biến chứng toàn thân (hô hấp, tuần hoàn, rối loạn điện giải, phù nề não, viêm phổi...) đều có thể vận dụng xử trí trong trạng thái động kinh. Ở đây chỉ nêu những biện pháp xử lý chuyên biệt để cắt cơn co giật động kinh liên tục.

Để giúp cho dễ dàng sử dụng trong điều kiện sẵn có các loại thuốc khác nhau, chúng tôi tổng hợp một phác đồ chung, trong

đó mỗi loại đều mang theo kinh nghiệm của từng tác giả chuyên khoa, để tùy theo hoàn cảnh thực tế và tình trạng cụ thể của người bệnh mà lựa chọn và áp dụng cho sát hợp.

Chỉ dùng một loại thuốc dưới đây với liều điều trị đơn độc. Nếu cho điều trị phối hợp một vài loại với nhau, cần rất thận trọng, cân nhắc kỹ đến tương tác thuốc, đối kháng thuốc, hiện tượng tích lũy, thải trừ, nhiễm độc, với liều thấp phù hợp với lứa tuổi, và trạng thái người bệnh có thể dung nạp được.

Mục tiêu cấp cứu trạng thái động kinh không chỉ nhằm cắt rất nhanh những cơn động kinh lâm sàng và điện não đồ, mà còn phải dự phòng tái phát cơn, duy trì các chức năng tim phổi, điều chỉnh những rối loạn chuyển hóa, nghiên cứu và điều trị nguồn gốc gây các cơn động kinh.

Sử dụng thuốc chống động kinh cần phải chọn thuốc nào có khả năng vượt qua được hàng rào máu não nhanh chóng và tồn tại ở trong não với thời gian đủ cần thiết để dự phòng cơn tái phát trước khi nồng độ thuốc trong huyết tương đạt mức hằng định. Độ tan trong mỡ của thuốc cũng phải tương đối cao để xuyên thấm vào não và tương đối thấp để tránh chuyển vào mô mỡ. Sự khuyếch tán thuốc cũng còn phục thuộc vào độ pH, đã bị biến đổi trong trạng thái liên tục cơn và trong lưu lượng máu não. Do đó đòi hỏi sự hiểu biết sâu về dược động học của các thuốc khác nhau, cũng như tác dụng dược lý và cơ chế tác dụng của thuốc để xác định thuốc nào sử dụng có hiệu quả nhất.

Các thuốc nhóm benzodiazepin đã được lựa chọn vào loại hàng đầu trong điều trị động kinh liên tục. Có tới 79% các công trình nghiên cứu lâm sàng trên thế giới đều công nhận có 3 thuốc được sử dụng có hiệu quả nhất là clonazepam, diazepam và lorazepam.

Thời gian tác dụng ngắn của diazepam là do độ tan trong mỡ mạnh và tỷ lệ gắn vào protein cao nên cần phải phối hợp với các thuốc điều trị nền bằng phenytoin đường tĩnh mạch và khi

tiến triển bệnh tốt lên thì sử dụng carbamazepin hay valproat sodium theo đường uống.

Còn midazolam cũng có tác dụng chống động kinh tốt, nhưng chỉ định dùng trong cấp cứu trạng thái động kinh cũng còn đang nghiên cứu.

Cơ chế tác dụng của các thuốc nhóm benzodiazepin là làm tăng thêm hoạt động ức chế của acid gamma - amino - butyric (GABA) hẳn nhiên bởi nó gắn vào các thụ thể đặc hiệu benzodiazepin.

Trong các tác dụng thứ phát, phải kể đến giảm ý thức thoảng qua, đôi khi giảm trí nhớ, đặc biệt lorazepam gây hạ huyết áp và ức chế hô hấp.

***- Diazepam** (Faustan, Valium, Seduxen):*

Theo nhiều tác giả trên thế giới (Gastaut, Schulze, Seidel, Sayk), hiện nay diazepam được đánh giá là thuốc tốt nhất chống trạng thái động kinh. Công trình nghiên cứu lâm sàng so sánh về tỷ lệ thuốc và thời gian có đậm độ thuốc giữ được ở trong não của Valium, Hydantin và phenobarbital, đã kết luận rằng Valium được gắn ở não nhiều nhất (0,42) và đậm độ thuốc cao nhất là từ 6 - 12 phút (trong khi tỷ lệ của Hydantin là 0,11 và phenobarbital chỉ ở mức độ 0,067).

Diazepam được đóng ống 10 mg. Trước tiên cho pha từ 5 - 10 mg diazepam với 10 ml thanh huyết mặn đẳng trương, tiêm chậm thận trọng vào tĩnh mạch với tốc độ 1 - 2 mg/phút, sau đó chuẩn bị xử trí tiếp bằng cách tiêm bắp thịt hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch để duy trì đậm độ thuốc cần thiết trong não. Tùy theo tình trạng bệnh nhân (người lớn) từ 10 - 15 phút sau cho tiêm bắp thịt nhắc lại liều đầu hoặc pha 10 mg diazepam vào 250 - 300 ml thanh huyết ngọt 5% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch. Nói chung đối với người lớn, liều tối đa trong 24 giờ là 100 mg (10 ống). Có thể dùng phác đồ phối hợp, liều đầu bằng diazepam, sau đó cho tiếp hoặc xen kẽ với phenytoin.

Đối với trẻ em, liều diazepam tĩnh mạch không quá 0,25 mg/kg thể trạng trong 3 phút và có thể nhắc lại sau 15 - 30 phút. Nếu phenytoin không sẵn sàng sử dụng được, có thể xen kẽ tĩnh mạch chậm lorazepam (Ativan) đã pha với dung dịch, với liều 0,044 mg/kg thể trọng, liều tối đa là 4 mg.

Tránh cho phối hợp diazepam với phenobarbital, đặc biệt đối với trẻ em, vì chúng đều hợp lực gây tác dụng suy giảm cực độ đối với hô hấp.

- Midazolam:

Dùng liều 0,2 mg/kg thể trọng, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch với tốc độ từ 0,1 - 0,4 mg/kg/giờ.

***- Phenytoin** (Epanutin, Dilantin,...):*

Nếu trước đó, bệnh nhân chưa được dùng phenytoin, có thể cho phenytoin (Dilantin hay Epanutin) trong cấp cứu trạng thái động kinh liên tục. Để tránh kết tủa, phải pha thuốc trong dung dịch tiêm tĩnh mạch không có glucose.

Tiêm tĩnh mạch chậm từ 150 - 250 mg, với tốc độ không quá 50 mg/phút, rồi nếu cần thiết sau 30 phút cho bổ sung từ 100 - 150 mg. Trường hợp nặng hơn, có thể cho liều cao hơn, nhưng tổng liều không quá 500 mg (18 - 20 mg/kg) đối với người lớn. Sau khi tiêm, nồng độ thuốc ở não đạt mức cao nhất trong vòng 1 giờ, điều chỉnh liều duy trì hàng ngày từ 300 - 500 mg (4 - 8 mg/kg) bằng đường uống hoặc đường tĩnh mạch. Hiệu quả điều trị đạt được tốt khi nồng độ thuốc trong huyết thanh từ 16 - 20 μg/ml. Theo nhiều tác giả (Broser, Kienle, Laplane...), có thể dùng phối hợp với phenobarbital.

Đối với trẻ em, phải dùng liều thấp hơn, theo từng lứa tuổi so với liều người lớn. Liều trung bình: 5 - 8 mg/kg thể trọng/24 giờ. Cụ thể trẻ dưới 6 tuổi: 25 - 50 mg/ngày, từ 6 - 15 tuổi: 50 - 75 mg/ngày.

Về xếp loại tác dụng, hiện nay diazepam và phenytoin đều được coi như loại thuốc hàng đầu trong cấp cứu trạng thái động kinh. Nếu không có sẵn một trong hai thuốc trên, có thể sử dụng một trong các thứ thuốc sau:

- ***Clomethiazol*** *(Hemineurin, Distraneurine):*

Là loại thuốc đóng chai, với dung dịch 0,8% (mỗi chai 100 ml hoặc 500 ml). Đối với người lớn, có thể tiêm tĩnh mạch chậm (rất chậm trong 5 - 10 phút) từ 50 - 100 ml. Nếu không đỡ có thể cho tiêm nhắc lại liều trên.

Chỉ dùng thuốc này khi đã biết chắc trước đó người bệnh chưa được điều trị barbiturat (do tác dụng là suy giảm hô hấp của barbiturat) mà thầy thuốc rất khó kiểm tra được chắc chắn, do vậy nên việc sử dụng clomethiazol cũng có phần hạn chế.

Barbiturat:

Trong trạng thái động kinh, barbiturat được dung nạp khá hơn một số loại thuốc khác. Tuy nhiên nó còn tồn tại mấy nhược điểm: nếu tiêm bắp thịt thì tác dụng cắt cơn co giật rất chậm, nếu tiêm tĩnh mạch thì dễ gây suy giảm hô hấp, tuần hoàn và nếu dùng kéo dài thì lại khó đánh giá được tình trạng ý thức của bệnh nhân.

Liều dùng một số thuốc loại barbiturat:

+ Đối với người lớn:

Phenobarbital (Lepinal, Luminal):

Loại ống 0,20g, tiêm bắp thịt 1 ống, sau 1 - 2 giờ có thể cho tiêm nhắc lại.

Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch phenobarbital với tốc độ 100 mg/phút cho tới khi đủ liều 10 mg/kg. Nếu chưa cắt được hết cơn tiêm hoặc truyền thêm với tốc độ 50 mg/phút cho tới khi đạt liều tối đa 30 mg/kg. Nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt tới mức cao nhất trong vòng 1 giờ. Liều duy trì từ 1 - 5 mg/kg/ngày.

Nồng độ thuốc trong huyết thanh từ 13 - 40 mg/l có hiệu quả điều trị tốt.

Somnifen (diethylbarbituric acid + isopropylallylbarbituric acid):

Tiêm bắp thịt 1 ống hoặc xen kẽ 1 ống tiêm tĩnh mạch tuỳ theo tình trạng bệnh nhân.

Hexobarbital - natrium (Evipan - natrium):

Tiêm tĩnh mạch chậm từ 250 - 500 mg, hoặc tiêm bắp thịt từ 0,50 - 1g.

Pentobarbital:

Dùng liều khởi đầu 5 mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch tùy theo điện não đồ.

Có thể dùng Pentobarbital với liều tấn công 15 mg/kg, sau đó dùng liều duy trì 1 mg/kg/giờ điều trị có hiệu quả trạng thái động kinh dai dẳng (Neurology, 1988, 38, 395).

+ Đối với trẻ em (theo Bamberger và Mathes):

Somnifen:

Từ 1 - 3 ml (0,5 đến 1,5 ống) pha vào từ 20 - 50 ml huyết thanh ngọt 40% tiêm tĩnh mạch chậm, hoặc

Phenobarbital (Lepinal, Luminal):

Tiêm bắp thịt với liều một ngày: trẻ sơ sinh cho tới liều 0,15g; trẻ nhỏ cho tới liều 0,20g; trẻ lớn cho tới liều 0,40g. Nếu cần thiết, có thể tiêm nhắc lại (theo Lombroso...).

Trường hợp tình trạng bệnh nhân nặng, sau khi các biện pháp trên đã áp dụng nhưng không có hiệu quả thì cần kết hợp với chuyên khoa gây mê hồi sức, xử trí bằng các thuốc gây mê, gây tê như thiopental hay lidocain...

- ***Thiopental sodium:***

Loại thuốc này phải do thầy thuốc gây mê hồi sức chỉ định và trực tiếp xử trí, cần tiêm truyền rất chậm đề phòng trụy tim mạch nếu tốc độ truyền nhanh.

Thiopental sodium 0,50g pha với 250 ml huyết thanh ngọt 40% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm. Theo M.V. Pomogaeva và V.A. Karlov (1987) dùng phối hợp thiopental sodium với Valium hoặc Seduxen có hiệu quả điều trị tốt, ngay cả với trẻ em.

- ***Lidocain*** *(Xylocitin, Xylocain):*

Đóng ống 10 mg của dung dịch 1% tức 1 ml chứa 0,01g Lidocain.

Đầu tiên cho ngay liều từ 2 - 3 mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch chậm. Khi đã cắt được cơn co giật, cần duy trì kéo dài tác dụng, bằng cách tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch thanh huyết ngọt hay mặn với liều khoảng 6 mg lidocain/kg thể trọng trong mỗi giờ.

Sau đó cho dùng tiếp thêm: paraldehyd, tiêm bắp thịt 1,00g (10 ml) theo kinh nghiệm của Elste và Dreyer, tuy nhiên nó có nhược điểm là thải trừ qua đường hô hấp nên cần thận trọng, không nên dùng với bệnh nhân nghi có chướng ngại hay bệnh về hô hấp. Nếu không dùng paraldehyd thì có thể dùng valproat đường tĩnh mạch.

Công trình nghiên cứu của các tác giả Shobhit Sinha, MBBS và Dean K, Naritoku, MD (Neurology, Vol 55, N^{0}5, 2000) dùng valproat đường tĩnh mạch điều trị cho 29 bệnh nhân trạng thái động kinh.

Chỉ định cho những trường hợp bệnh nhân ở trạng thái động kinh đã được điều trị bằng các biện pháp khác không có tác dụng mà trạng thái tim không ổn định và hạ huyết áp.

Trước đó, để điều trị các cơn co giật động kinh, các tác giả Naritoku D.K, Mucea S (1999) và Venkataraman V, Wheless

J.W (1999) đã dùng liều từ 3 - 6 mg/kg/phút, truyền tĩnh mạch và đối với các cơn động kinh cấp tính ở người lớn tới liều 50 mg/phút truyền tĩnh mạch đạt kết quả rất tốt.

Còn đối với trạng thái động kinh, Shobhit Sinha... đã đưa thuốc với liều cao là 100 mg/phút cho một bệnh nhân mà không có tác dụng phụ. Dựa trên kinh nghiệm, tác giả đã đề nghị dùng rộng rãi valproat đường tĩnh mạch cho bệnh nhân có trạng thái động kinh với liều 32 mg/kg là có thể đạt nồng độ thuốc cao và nhanh trong huyết thanh người bệnh mà không xảy ra tác dụng phụ nghiêm trọng. Nếu trạng thái động kinh được điều trị khởi đầu bằng valproat đường truyền tĩnh mạch thì có khả năng đạt hiệu quả khoảng 80% trường hợp.

3. Điều trị trạng thái động kinh cơn nhỏ (petit mal status)

Dùng diazepam đường tĩnh mạch, tiếp theo cho ethosuximid hay valproat hoặc cả hai xen kẽ.

4. Đối với trạng thái động kinh trơ (khó trị)

Sau khi đã xử trí bằng các loại thuốc đặc hiệu thường có hiệu quả tốt đối với các trạng thái động kinh (như lidocain, holothan, clomethiazol, paraldehyd hay valproat sodium) mà vẫn chưa cắt được cơn động kinh, các tác giả Yeoman P, Hutchinson A, Byme A... (1989) đã cho truyền tĩnh mạch Etomidat và các tác giả khác (Lampl Y, Eshel Y, Gibad R... , 1990) đã dùng chloralhydrat điều trị có hiệu quả tốt với những trường hợp trạng thái động kinh trơ.

Cho tới năm 1992, theo Bernard Nater, nói chung người ta đều công nhận hiệu quả ưu việt của barbiturat với liều gây mê tại cơ sở gây mê - hồi sức, phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh lý nguồn gốc gây ra các cơn động kinh, tỷ lệ tử vong của trạng thái động kinh đã giảm xuống từ 6 - 7,7%.

4.1. Phác đồ điều trị

Bảng 7. Phác đồ điều trị trạng thái động kinh

T.0 (thời điểm 0):
- Truyền glucose 5%, thiamin 100 mg tĩnh mạch.
- Clonazepam 1 mg tĩnh mạch nhắc lại sau 5 phút, rồi truyền tĩnh mạch 8 mg/24g.
- Phenytoin 250 mg tĩnh mạch chậm, tiêm nhắc lại vào thời điểm 10 phút và 20 phút.
- Kiểm tra các chức phận sống.
- Đo các điện giải, glucose, urê, creatinin, chức phận gan, thể chất, công thức máu, thuốc chống động kinh, pH động mạch.
- Ghi điện não đồ.
- Truy cứu căn nguyên.
T.90 và T.120 (thời điểm 90 phút và 120 phút):
- Nếu thất bại cho chuyển sang khoa Hồi sức.
- Phenobarbital 200 mg tĩnh mạch.
- Nếu lại thất bại, đặt ống nội khí quản, lúc đầu hôn mê barbituric với sóng điện não đồ hoạt động nền; điện áp yếu, không bền, chậm (do điện ứng sau khi dùng phenobarbital).

(Nguồn: Bernard Nater, Revue médicale de la Suisse Romande, 1992, 12, 621-624).

4.2. Hô hấp có điều khiển

Vì trong cấp cứu trạng thái động kinh, các thuốc được sử dụng thường có đặc tính làm suy giảm hô hấp và dùng với liều mạnh, nên cần sử dụng biện pháp hô hấp có điều khiển.

4.3. Chọc ống sống thắt lưng

Đây là biện pháp cuối cùng, chỉ được sử dụng khi các biện pháp cắt cơn co giật liên tục khác đều thất bại. Tuy nhiên vẫn

cần phải có chỉ định nghiêm ngặt vì tai biến tụt - kẹt não có thể xảy ra do lấy dịch não - tủy ra. Vì vậy, phải làm thủ thuật chọc ống sống thắt lưng ở tư thế nằm, cho dịch não - tủy chảy ra từng giọt rất từ từ, bằng cách rút hờ que thông kim. Nhưng điều đặc biệt quan trọng là phải khẳng định bệnh nhân không có khối phát triển (u não, áp xe não...) choán chỗ ở trong não, tức là không có hội chứng tăng áp lực nội sọ. Vì vậy thủ thuật chọc ống sống thắt lưng ở đây cần phải có chỉ định và xử trí trực tiếp của thầy thuốc chuyên khoa thần kinh, cho lấy ra khoảng 10 ml dịch não - tủy, sau đó bơm bù ngược trở lại khoảng 8 ml oxy hoặc không khí.

4.4. Chọc não thất

Đây là chỉ định cứu sống bệnh nhân được tiến hành tại các trung tâm phẫu thuật thần kinh với mục đích hút dịch não - tủy để làm giảm tăng áp lực nội sọ trong khi chưa có điều kiện loại trừ nguyên nhân gây trạng thái động kinh.

4.5. Săn sóc bệnh nhân

+ Cần có nhân viên y tế săn sóc, theo dõi trực tiếp và thường xuyên theo chỉ định của thầy thuốc.

+ Bảo vệ cho người bệnh không bị ngã gây thêm chấn thương.

+ Tháo gỡ các khăn áo và những gì làm cản trở đường hô hấp, để đầu bệnh nhân nghiêng về một bên, tránh ùn tắc đờm dãi, bảo vệ không cho bệnh nhân cắn phải lưỡi bằng cách lèn khăn hay dụng cụ đè lưỡi vào giữa hai hàm răng.

+ Trường hợp thân nhiệt lên quá cao, có thể áp dụng các biện pháp chườm áp lạnh và thuốc hạ nhiệt nếu cần thiết.

+ Tránh ánh sáng, tiếng động và những kích thích trực tiếp với bệnh nhân khi không cần thiết.

5. Các trạng thái động kinh khác

Ngoài trạng thái động kinh cơn lớn (là một biến chứng nguy hiểm, đe dọa tính mạng và thường gặp nhất), còn có một số thể động kinh khác cũng có thể dẫn đến trạng thái động kinh liên tục như:

+ Trạng thái động kinh Jackson (cơn động kinh cục bộ).

+ Trạng thái động kinh cơn nhỏ (état de petit mal).

+ Trạng thái động kinh tâm thần - vận động (état de mal psychomoteur).

Bảng 8. *Các thuốc điều trị trạng thái động kinh (theo Bruni và Wilder, 1984).*

Thuốc	Dạng thuốc	Liều một lần (thông thường)	Cách sử dụng	Ghi chú
1. Phénytoine (Dilantin)	Ống 5 và 2 ml (50mg/ml)	13 mg/kg	Tiêm tĩnh mạch không quá 50mg/ phút	
2. Diazepam (Valium)	Ống 2 và 10 ml (5 mg/ml)	0,05 - 0,15 mg/kg	Tĩnh mạch không quá 1 - 2 mg/phút	- Nếu chỉ dùng riêng, có thể nhắc lại cho mỗi 30 - 60 phút. Liều thông thường 24 giờ không quá 100 - 200 mg - Phải theo dõi thật cẩn thận đối với trẻ em và người cao tuổi. Trường hợp phối hợp với phenytoin hiếm khi phải tiêm nhắc lại
3.Phenobarbital (Luminal)		8 - 15 mg/kg	Tĩnh mạch chậm trong 10 -15 phút	Thường sử dụng sau phenytoin, không phối hợp với diazepam
4. Paraldehyd	Ống 10 ml (1,0)	0,1 - 0,5 ml/kg	Tĩnh mạch, bắp thịt hoặc hậu môn	Rất thường dùng điều trị cơn do rượu hoặc sau phenytoin. Cần thiết có thể nhắc lại mỗi 2 - 4 giờ. Tránh tiêm tĩnh mạch, trừ trường hợp khẩn cấp
5. Lidocain (Xylocain)	1%(10 mg/ml) và 2% (20 mg/ml)	10 mg/kg/giờ	Tĩnh mạch nhỏ giọt	Kiểm tra từng thời điểm huyết áp và điện não đồ

Chú ý: tác giả dùng phối hợp loại thuốc số 1 và 2.

Về xử trí cấp cứu đối với trạng thái động kinh này, nói chung đều có thể vận dụng những nguyên tắc và hướng xử trí của trạng thái động kinh cơn lớn. Nhưng vì đặc điểm lâm sàng nói chung của những trạng thái động kinh này ít khả năng đe doạ trực tiếp đến tính mạng người bệnh hơn nên việc sử dụng biện pháp đều trị cần được cân nhắc thận trọng đối với từng trường hợp thể bệnh. Về liều lượng thuốc tất nhiên không được dùng liều mạnh như trong xử trí trạng thái động kinh cơn lớn.

* Ngoài tác dụng chống co giật, những thuốc này không làm tăng hiệu thế tác dụng của nhau.

* Sử dụng phác đồ này, tác giả thấy đã đạt kết quả cắt cơn từ 80 - 90% bệnh nhân.

* Không được dùng nhắc lại cả hai loại thuốc phối hợp.

* Phải kiểm tra chặt chẽ chức phận tim mạch và hô hấp.

H. ĐỘNG KINH KHÓ TRỊ

1. Định nghĩa

Khoảng 1/40 người sẽ có 2 hoặc nhiều cơn động kinh ở một thời gian nào đó và 1/200 người chịu đựng động kinh mạn tính. Mặc dù sự sẵn có của thuốc chống động kinh nhưng nhiều trong số những bệnh nhân động kinh mạn tính này hầu như là khó điều trị và là một thử thách đối với các bác sĩ. Duncan (1996) đánh giá chung là 70 - 80% bệnh nhân động kinh mới được chẩn đoán có thể hy vọng khỏi sau 1 năm. Nhưng còn 1/4 - 1/3 bệnh nhân phát triển động kinh mạn tính hoặc động kinh dai dẳng mặc dù được điều trị. Nghiên cứu dân số đã chỉ ra 25 - 30% trong số bệnh nhân này có một hoặc nhiều cơn mỗi tháng.

Theo kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả (Annegers, 1979; Brorson và Wranne, 1967; Sillanpaa, 1990), 20 - 30% bệnh nhân động kinh được thông báo là khó điều trị.

Bệnh nhân được coi là động kinh khó điều trị khi cơn của họ không đạt tới sự kiểm soát hoàn toàn trong 1 năm sau điều trị thích hợp.

Trong bảng phân loại bệnh ICD - 9, những loại động kinh khó điều trị được mã hóa 345.11, 345.41, 345.51, 345.91. Vì mức độ nặng khác nhau trong số bệnh nhân động kinh, sử dụng bảng phân loại là cần thiết để mã hóa đúng bệnh nhân động kinh.

Có thể phân loại động kinh khó điều trị khi ít nhất 5 trong số thuốc chống động kinh chủ yếu tỏ ra không hiệu quả ở liều thích hợp. Shorvon S. (2000) đã gợi ý rất hay là để xác định động kinh khó điều trị bởi số lượng của thuốc không hiệu quả được thử nghiệm, như khó điều trị mức hai là định rõ bởi thất bại hai thuốc, khó trị mức ba bởi thất bại ba thuốc...

Schmidt đã đề nghị chia 6 thang điểm động kinh khó điều trị như là số lượng và liều thuốc đã sử dụng, nhưng còn chưa được sử dụng hệ thống trong nghiên cứu.

Sự phát triển của hệ thống phân loại đã thể hiện một bước quan trọng hướng tới đánh giá động kinh khó điều trị và đặc biệt trong đánh giá hiệu quả của chế độ điều trị khác nhau.

2. Các yếu tố nguy cơ trong động kinh khó trị

Nhiều yếu tố cho tiên lượng nghèo nàn và động kinh khó điều trị ở trẻ em đã được gợi ý. Các yếu tố này bao gồm khởi phát động kinh ở tuổi ấu thơ, động kinh triệu chứng, bất thường về thần kinh, rối loạn tâm thần, bất thường điện não đồ, sự có mặt của nhiều dạng cơn động kinh và kết quả điều trị ngắn hạn kém. Theo Sillapaa (1995), những loại cơn riêng biệt cũng có kết quả khác nhau khi theo dõi thời gian dài: cơn vắng ý thức thời thơ ấu, cơn co cứng, co giật có tỷ lệ khó điều trị là 20 - 30%, cơn động kinh cục bộ triệu chứng từng phần đơn giản 35 - 60%, cơn động kinh cục bộ triệu chứng từng phần phức tạp 40 - 60%, cơn

co cứng co giật thứ phát 55 - 60%, hội chứng Lennox - Gastaut 50 - 70%.

Một nghiên cứu ở Phần Lan, 245 bệnh nhân động kinh trẻ em được nghiên cứu về động kinh khó điều trị, theo dõi trong 30 năm, 40 bệnh nhân (22%) tử vong và 178 bệnh nhân có dấu hiệu của một động kinh khó điều trị. Sau phân tích đa dạng hồi cứu, 4 yếu tố nổi bật như là tiên lượng độc lập của động kinh khó điều trị: kết quả điều trị ngắn hạn kém, xảy ra trạng thái động kinh, tần số cơn ban đầu cao và động kinh triệu chứng.

Số lượng tồn tại các yếu tố cho tiên lượng ở một bệnh nhân là quan trọng. Nguy cơ của kết quả điều trị hạn chế và động kinh khó điều trị tăng lên khi có nhiều yếu tố tiên lượng nghèo nàn. Trong số 4 yếu tố nguy cơ, động kinh triệu chứng và kết quả điều trị ngắn hạn kém là quan trọng hơn trong tiên đoán động kinh khó điều trị.

Rodin (1995) tiến hành một nghiên cứu theo dõi 90 bệnh nhân từ 5 - 12 năm sau lần đánh giá đầu tiên, bao gồm thử nghiệm tâm thần, đánh giá nhân cách và các chỉ số điện não đồ. Sự thay đổi này được liên quan với tình trạng cơn của bệnh nhân trong thời gian theo dõi và sau đó phân tích các yếu tố. Ba yếu tố liên quan tới tiên lượng nổi trội: yếu tố đầu tiên là sự thay đổi trí tuệ, mà nó liên quan trực tiếp hơn tới chức năng thần kinh tâm thần, Rodin gọi yếu tố này là động kinh phối hợp với tổn thương não; yếu tố thứ hai là các chỉ số điện não đồ và yếu tố thứ ba là vấn đề tâm thần.

Chậm phát triển tâm thần được xem như là một bằng chứng khác của rối loạn chức năng thần kinh. Nghiên cứu 194 bệnh nhân động kinh trẻ em trong 12 năm thấy rằng 36% vẫn còn cơn động kinh. Chậm phát triển tâm thần ở trẻ em được xác định với IQ nhỏ hơn 75 điểm, có nguy cơ cao tiếp tục cơn động kinh mặc dù có hay không bất thường thần kinh. Chỉ 38% của chậm phát triển tâm thần là hết cơn trong thời gian theo dõi so với 77% ở trẻ em bình thường.

Elwes và cộng sự (1984) nghiên cứu tiến cứu tiến hành trong 8 năm ở 106 bệnh nhân động kinh mới chẩn đoán. Tác giả thấy có nhiều yếu tố liên quan tới một tiên lượng xấu, bao gồm cơn từng phần cũng như cơn co cứng co giật và sự có mặt thêm vào của thiếu hụt thần kinh, tâm thần, xã hội. Nhưng mối liên quan có ý nghĩa nhất là tuân thủ điều trị kém. Điều đó cũng chứng minh rằng sự đáp ứng kém với thuốc chống động kinh trong 2 năm đầu tiên của điều trị là quyết định đối với tiến triển tương lai của bệnh. Nhưng kết quả này gợi ý rằng những trường hợp khó điều trị tiềm tàng có thể được xác định tương đối sớm, mà cho phép điều trị sớm những yếu tố tâm thần xã hội có thể xảy ra.

Động kinh khó điều trị cũng bắt đầu giống như động kinh. Động kinh khó điều trị là kết quả theo dõi của cả một quá trình điều trị. Tần suất cơn chỉ là một yếu tố trong quá trình này, những yếu tố khác là sự không tuân thủ, tác dụng phụ của thuốc chống động kinh, thiếu hụt tâm thần kinh, vấn đề xã hội. Hậu quả của động kinh khó điều trị là hậu quả của một quá trình, mà bắt đầu từ khi khởi phát động kinh.

3. Không tuân thủ trong điều trị động kinh và động kinh khó trị

Định nghĩa: tuân thủ điều trị có thể được định nghĩa như là phạm vi mà thái độ của một người đồng ý với phương pháp điều trị hoặc lời khuyến cáo về sức khỏe (Haynes, 1979).

Sự không tuân thủ được xác định như là một trong những vấn đề có ý nghĩa nhất, mà thực hành y học ngày nay phải đối mặt (Eraker và cộng sự, 1984).

Vấn đề đặc biệt của sự không tuân thủ trong điều trị động kinh đã được nhấn mạnh ở Hội nghị quốc tế đầu tiên về tuân thủ trong động kinh. Sự không tuân thủ trong điều trị thuốc chống động kinh là một yếu tố chính trong tái phát cơn ở bệnh nhân động kinh. Theo Tomson (1995), 50% số bệnh nhân không tuân thủ đã ảnh hưởng tới kết quả điều trị tối ưu, 1/5 - 2/5 số

bệnh nhân đang điều trị động kinh là không tuân thủ ở một vài mức độ. Điều đó cũng là có lý để nói rằng sự không tuân thủ có một ảnh hưởng sâu xa đến kiểm soát cơn động kinh và là một yếu tố quan trọng đối với động kinh khó điều trị. Theo quan điểm của Cloyd (1998), hậu quả của việc không tuân thủ điều trị lên kiểm soát cơn động kinh bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau:

+ Tần suất cơn động kinh.

+ Phạm vi của sự không tuân thủ.

+ Nồng độ tối thiểu của thuốc chống động kinh có thể kiểm soát được cơn.

+ Thời gian bán hủy của thuốc chống động kinh.

Trong hai nghiên cứu tiến cứu, bệnh nhân đã được xác định là điều trị thất bại và tiến hành nghiên cứu sự tuân thủ của họ, Mc Glone và Pritty (1986) đã đánh giá sự không tuân thủ bởi phương pháp đo nồng độ thuốc chống động kinh ở 57 bệnh nhân vào Khoa Hồi sức. Kết quả là 47% của nồng độ thuốc ở dưới mức điều trị, và 25% đã ở dưới độ nhạy của thử nghiệm, chứng tỏ sự không tuân thủ nặng nề. Trong nghiên cứu thứ hai, Stanaway và cộng sự (1985) đánh giá sự không tuân thủ bởi phỏng vấn bệnh nhân và đo nồng độ thuốc trong nước bọt của 95 bệnh nhân có cơn tái phát. Ở thời điểm phỏng vấn, 37% bệnh nhân đã không uống thuốc đều đặn theo như hướng dẫn. Một nghiên cứu tương tự cũng chỉ ra rằng 53% trong số 92 bệnh nhân đã không tuân thủ ở thời điểm xuất hiện cơn động kinh. Những nghiên cứu này dường như chứng tỏ rằng sự không tuân thủ là nguyên nhân thường xuyên của điều trị thất bại.

Yếu tố quan trọng nhất là xác định nguyên nhân chính của việc tuân thủ. Mỗi bệnh nhân cần được xem xét một cách cụ thể. Nếu không tuân thủ do những yếu tố bên ngoài thì cần được giải quyết. Ví dụ một bệnh nhân vì kinh tế khó khăn thì có

thể thay bằng thuốc rẻ hơn. Ngược lại giáo dục có thể là chiếc chìa khóa nếu bệnh nhân không hiểu được thời gian bán hủy của thuốc chống động kinh và không được thông báo về sự quan trọng của uống thuốc đều đặn.

4. Biện pháp xử trí chung

Khái niệm động kinh khó điều trị được quan tâm đến không chỉ bởi tần suất cơn, mà còn mức độ nặng và sự tác động của rối loạn cơn đến hoạt động xã hội của bệnh nhân. Từ quan điểm y học, động kinh khó điều trị có thể được chia ra tùy theo mức độ can thiệp của điều trị trước đây. Nhiều nghiên cứu từ những trung tâm chăm sóc động kinh toàn diện đã chỉ ra rằng có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân động kinh khó điều trị có thể được cải thiện từ việc đánh giá lại chẩn đoán và điều trị.

4.1.Đánh giá tình trạng bệnh nhân trước khi bắt đầu vào điều trị

+ Xem lại chẩn đoán động kinh: xem xét lại chẩn đoán, bệnh sử để loại trừ các trường hợp không phải động kinh và để xác định đúng thể động kinh. Cố gắng chứng kiến cơn, nếu cần có thể cho nhập viện. Một loạt điện não đồ bình thường nên cảnh giác một khả năng rằng cơn không phải động kinh, mặc dù đó là một quy luật không chính xác.

+ Chứng minh nguyên nhân: là rất quan trọng ở giai đoạn này để tìm hiểu chắc chắn nguyên nhân của cơn động kinh và đặc biệt để loại trừ bệnh lý tiến triển.

+ Phân loại cơn: có giá trị trong hướng dẫn lựa chọn thuốc.

+ Xem lại bệnh sử điều trị trước đây: đó là một bước cần thiết mà thường bị bỏ sót. Sự đáp ứng đối với một thuốc nói chung không thay đổi suốt thời gian. Các thuốc đã được dùng trước đây, thuốc đã từng có hiệu quả, thuốc đã ở liều tối đa, và lý do ngừng thuốc.

+ Xem xét sự tuân thủ: theo Alving (1995), phần lớn trẻ em động kinh sẽ trở nên hết cơn trong một thời gian dài theo dõi. Hầu như một nửa trong số đó, thuốc chống động kinh có thể được ngừng mà không có cơn tái phát. Sự ngừng thuốc thành công có thể ngay cả trẻ em chậm phát triển tâm thần nặng sau một thời gian hết cơn. Khoảng 1/5 trẻ em động kinh sẽ tiếp tục còn cơn. Sự khám xét tỷ mỉ sẽ chỉ ra rằng một số bệnh nhân trong số đó có thể hết cơn, khi chẩn đoán loại cơn, xác định cơn giả và thuốc điều trị được chọn lọc và sự tuân thủ của bệnh nhân được cải thiện.

Lập một kế hoạch điều trị dựa trên cơ sở của sự đánh giá mức độ của từng yếu tố. Kế hoạch nên được định hướng tới sự phối hợp thuốc và là một thử nghiệm quay vòng. Kế hoạch điều trị ngừng bước để thử nghiệm mỗi thuốc chống động kinh có thể sử dụng ở đơn liều hợp lý hoặc hai hay ba thuốc kết hợp, bao gồm sự quyết định thuốc nào được thêm vào để sử dụng, thuốc nào ngừng và thuốc nào được giữ lại.

+ Lựa chọn thuốc để thêm vào hoặc giữ lại: nên là những thuốc phù hợp với loại cơn động kinh và nó có thể chưa từng được sử dụng trước đây ở liều tối ưu hoặc đã được sử dụng và tỏ ra có kết quả. Sự lựa chọn sáng suốt tùy thuộc vào tư liệu bệnh sử của thuốc điều trị trước đây.

Rất lưu ý tương tác giữa các thuốc chống động kinh. Sự thay đổi liều của một thuốc chống động kinh có thể tác động tới nồng độ của thuốc khác và sự thay đổi nồng độ của thuốc kết hợp sẽ thường gây nên sự thay đổi tác dụng phụ và hiệu quả.

Shorvon S. (2000) cho rằng nên thận trọng khi sử dụng thuốc mới thêm vào, nên dùng thử từng loại một, đặc biệt quan trọng khi thêm lamotrigin, Topiramid, carbamazepin, hoặc benzodiazepin, đưa những thuốc này quá nhanh sẽ bất lợi vì tác dụng phụ. Thường ban đầu nên cho duy trì liều thấp, nhưng đối với động kinh nặng đôi khi cần liều cao ngay.

+ Lựa chọn thuốc để ngừng: nên là những thuốc mà nó đã từng được sử dụng ở liều tối ưu và đã không có kết quả hoặc do không chấp nhận tác dụng phụ. Ngừng thuốc đòi hỏi phải từ từ và thận trọng, mặc dù thuốc ngừng là không đóng góp rõ ràng nhiều tới sự kiểm soát cơn. Kinh nghiệm từ những nhóm theo dõi đặc biệt đã gợi ý rằng đa số cơn động kinh do ngừng thuốc có nét đặc trưng sinh lý tương tự với cơn thường lệ của bệnh nhân, đặc biệt barbiturat, benzodiazepin, và với carbamazepin. Đôi khi cũng khó khăn để biết có phải cơn động kinh trong khi ngừng thuốc là nguyên nhân bởi sự ngừng thuốc hay chỉ là động kinh nền.

+ Thời gian của điều trị thử: điều này sẽ phụ thuộc vào tốc độ phân chia cơn. Thử nghiệm nên đủ dài để phân biệt ảnh hưởng của điều trị dựa vào dao động cơn.

4.2. Hạn chế của điều trị

Điều trị thuốc chống động kinh sẽ còn có thất bại. Trong những tình huống này, mục đích điều trị để định rõ sự thoả hiệp tốt nhất giữa kiểm soát cơn động kinh ở một giới hạn nhất định và khả năng chịu đựng tác dụng phụ. Điều trị bệnh nhân động kinh khó điều trị có một khoảng rộng của sử dụng thuốc và phối hợp giữa các thuốc.

Ngày nay khoảng 30% bệnh nhân không đạt được kiểm soát cơn động kinh mặc dù đã sử dụng đơn trị liệu của nhiều thuốc. Xấp xỉ 40% nhóm bệnh nhân này đã cải thiện kiểm soát cơn với điều trị hai thuốc, mặc dù chỉ có 9% đạt tới thuyên giảm cơn hoàn toàn. Browne và cộng sự thông báo sự cải thiện có ý nghĩa trong kiểm soát cơn khi phối hợp một hoặc hai thuốc chống động kinh cơ bản. Sự phối hợp ba hoặc bốn thuốc sẽ đưa lại lợi ích không rõ ràng.

Ben - Menachem (1995) đã nhận xét rằng mặc dù những thuốc chống động kinh mới đã tạo nên kết quả có lợi cho nhiều bệnh nhân, 5 - 10% bệnh nhân động kinh khó điều trị sẽ hết cơn

hoàn toàn. Nếu thuốc chống động kinh mới đem đến sự giảm nhẹ cơn ở 8% bệnh nhân, thêm vào 3 thuốc sẽ vẫn còn 78% bệnh nhân khó điều trị tiếp tục có cơn động kinh. Như vậy, vẫn chưa có một giải pháp thỏa mãn hoàn toàn cho tất cả bệnh nhân động kinh khó điều trị.

5. Các phác đồ điều trị

Muốn sử dụng thuốc chống động kinh có hiệu quả, cần phải định lượng thuốc trong huyết tương của người bệnh. Hiện nay Trung tâm xét nghiệm của Bệnh viện Chợ Rẫy Tp. Hồ Chí Minh đã định lượng được phenytoin trong máu của bệnh nhân động kinh. Từ đó thầy thuốc mới xác định được liều lượng thuốc có hiệu quả và tránh được ngộ độc thuốc do tương tác thuốc hoặc dùng quá liều cần thiết.

- *Phải song song xử trí các chứng bệnh* kèm theo, cần chú trọng đến chống chỉ định và tương tác thuốc. Có thuốc làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết tương (xem bảng 19); lại có một số thuốc mà nồng độ trong huyết tương bị giảm do ảnh hưởng của thuốc chống động kinh (xem bảng 13).

- *Sử dụng phác đồ phối hợp các thuốc chống động kinh:*

Muốn sử dụng phác đồ phối hợp này cũng phải tính đến mối quan hệ tương tác thuốc, ví dụ khi kết hợp Depakine với Tegretol trong điều trị hội chứng Lennox - Gastaut có thể có nguy cơ ngộ độc do nồng độ Tegretol trong máu tăng lên đột ngột bởi tác động của Depakine.

Tùy theo từng thể động kinh mà dùng phác đồ kết hợp:

+ Cơn động kinh toàn bộ:

• Depakine + ethosuximid.

• Depakine + Rivotril.

• Depakine + phenytoin (tác dụng tốt với trường hợp kháng thuốc, nhưng lại làm nặng thêm đối với thể giật cơ).

• Depakine + phenobarbital.

• Riêng depamide có thể cho kết hợp với phenytoin hoặc với Mysoline hay Tegretol.

+ Cơn động kinh cục bộ:

• Tegretol + vigabatrin (Gamma - Vynyl - GABA) đối với các cơn cục bộ phức tạp kháng thuốc. Tegretol có thể cho kết hợp với một trong các thuốc: phenytoin, phenobarbital.

• Sử dụng thuốc phù trợ kết hợp với thuốc chống động kinh: flunarizin (biệt dược Sibelium) viên 5 mg, cho 1 viên/ngày. Đây là thuốc chẹn calci có chống chỉ định đối với bệnh nhân Parkinson và có hội chứng trầm cảm. Riêng Depakine không được dùng kết hợp với thuốc chẹn calci và erythromycin.

+ Cơn động kinh đặc biệt:

• Cơn đột quỵ động kinh (ictus epilepticus): bệnh nhân đột ngột ngã quỵ xuống, mất ý thức, không co giật, kéo dài từ 1-2 phút.

• Cơn động kinh thể lưới: đầu cổ quay về một bên, co cứng chân tay bên đối diện, mất ý thức trong một thời gian ngắn.

• Cơn láy mắt động kinh (nystagmus epilepticus): biểu hiện hội chứng tiền đình trung ương, chưa rõ căn nguyên.

Đối với các cơn động kinh đặc biệt này, tùy theo đặc điểm của từng bệnh nhân và đặc tính ưu việt của từng loại thuốc chống động kinh có thể lựa chọn, vận dụng phối hợp thuốc trong các phác đồ điều trị kể trên.

Chương 3

CÁC BIỆN PHÁP DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC LOẠI CƠN CO GIẬT

I. CÁC LOẠI THUỐC TRẤN TĨNH THẦN KINH

Cấu trúc hóa học của chất 1,4 - benzodiazepin đã được biết từ năm 1891; sau đó, lại được nghiên cứu tiếp từ 1935 và phát triển rộng từ năm 1945. Tuy nhiên, thuốc trấn tĩnh thần kinh đầu tiên lại không phải là một chất benzodiazepin mà là loại carbamat như meprobamat (Equanil) do Berger phát minh năm 1954.

Từ 1957, họ của benzodiazepin được phát triển rất mạnh, thuốc đầu tiên trong loạt này xuất hiện ở Pháp năm 1961 là chlordiazepoxid (Librium). Từ đó nhiều chất hóa học khác cũng được nghiên cứu sử dụng, nhưng vai trò gần như độc tôn của benzodiazepin ngày càng được xác nhận.

Để tiện sử dụng trong kê đơn, người ta phân chia thành 2 loại:

+ Thuốc trấn tĩnh thần kinh benzodiazepin.

+ Thuốc trấn tĩnh thần kinh không phải benzodiazepin.

Thuốc trấn tĩnh thần kinh là loại thuốc gì?

Theo định nghĩa của Jean Delay: "Thuốc trấn tĩnh thần kinh là loại thuốc có tác dụng làm dịu trạng thái căng thẳng cảm xúc và lo âu". Sau đó Delay và Deniker (1961) lại bổ sung thêm định nghĩa với tính chất loại trừ: "Thuốc trấn tĩnh thần kinh là tất cả những thuốc an thần (psychosédatif) mà không phải thuốc ngủ, cũng không phải là thuốc an thần thần kinh (neuroleptique)".

1. Thuốc trấn tĩnh thần kinh benzodiazepin

Nói chung, thuốc trấn tĩnh thần kinh benzodiazepin có 4 tác dụng:

+ An thần, giải lo (anxiolytique).

+ Làm dịu và gây ngủ.

+ Chống co giật.

+ Làm thư giãn cơ.

Vì ở trong phạm vi thuốc điều trị các loại cơn co giật và cơn thần kinh nên ở đây chỉ nêu những nét cơ bản với những bảng phân loại chung theo D. Ginester và V. Kapsambelis (Paris, 1982).

Bảng 9. *Các thuốc trấn tĩnh thần kinh benzodiazepin*

BENZODIAZEPIN	Thời hạn nồng độ thuốc trong huyết tương cao nhất (cho đường uống)	Thời gian bán hủy (giờ)	Hình thành các chất chuyển hóa hoạt động	Bảng	Liều điều trị thông thường (đường uống/24giờ)
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1.1,4 Benzodiazepin					
Alprazolam (XANAX)	2 giờ	15 giờ		A	
Bromazepam (LEXOMIL)		20 giờ	-	A	6 - 12 mg
Clorazepat (TRANXENE)	Dưới 1 giờ	70 giờ	+	C	5 - 100 mg
Chlordiazepoxid (LIBRIUM)	2 - 6 giờ	20 giờ	+	C	15 - 40 mg
Diazepam (VALIUM)	Uống: 1/2 - 1 giờ Tiêm bắp: 1 - 3 giờ	30 - 40 giờ	+	A	5 - 30 mg
Loflazepat (VICTAN)	2 giờ	75 giờ	+	A	1 - 3 mg
Lorazepam (TEMESTA)	2 - 4 giờ	10 - 20 giờ	-	A	1 - 10 mg
Medazepam (NOBRIUM)		70 giờ		A	10 - 30 mg

1	2	3	4	5	6
Oxazepam (SERESTA)	1 - 4 giờ	5 - 15 giờ	-	A	30 - 150 mg
Prazepam (LYSANXIA)		65 giờ	+	A	10 - 30 mg
2.1,5 Benzodiazepin Clobazam (URBANYL)	2 giờ	30 giờ	+	A	10 - 40 mg
3.2,3 Benzodiazepin Tofisopam (SÉRIEL)		8 giờ		A	50 - 200 mg

Bảng 10. *Danh mục và liều lượng thuốc benzodiazepin lựa chọn*

Tên thuốc (1)	**Đường dùng** (2)	**Liều dùng** (3)	**Thời gian bán hủy** (4) **(giờ)**
Alprazolam	Uống	0,75 - 4 mg/24 giờ (chia 3 liều)	11-15 giờ
Chlordiazepoxid	Uống	15 - 100 mg/24 giờ (chia nhỏ liều)	6-30 giờ
Chlorazepat	Uống	7,5 - 60 mg/24 giờ (chia 1 - 4 liều)	30 - 100 giờ
Diazepam	Uống	6 - 40 mg/24 giờ (chia 1 - 4 liều)	20 - 50 giờ
	Tĩnh mạch	2,5 - 20 mg (chậm)	
Flurazépam	Uống	15 - 30 mg	
Lorazepam*	Uống	1 - 10 mg/24 giờ (chia 2 - 3 liều)	50 - 100 giờ
	Tĩnh mạch, Tiêm bắp	0,05 mg/kg (tối đa 4 mg)	10 - 20 giờ
Midazolam	Tĩnh mạch	0,035 - 0,1 mg/kg	
	Tiêm bắp	0,08 mg/kg	
Prazepam	Uống	20 - 60 mg/24 giờ (chia nhỏ liều)	1 - 12 giờ

1	2	3	4
Oxazepam*	Uống	30 - 120 mg/24 giờ (chia 3 - 4 liều)	36 - 70 giờ
Temazepam*	Uống	15 - 30 mg	5 - 10 giờ
Triazolam	Uống	0,125 - 0,25 mg	9 - 12 giờ

* Các chất chuyển hóa bất hoạt (theo Anne M. Pittman, The Washington Manual, 1982).

2. Thuốc trấn tĩnh thần kinh không phải benzodiazepin

Ngoài carbamates, những thuốc khác được bào chế từ nhiều hóa chất khác nhau.

Bảng 11. *Các thuốc trấn tĩnh thần kinh không phải benzodiazepin*

Thuốc	Thời hạn nồng độ thuốc trong huyết tương cao nhất (cho đường uống)	Thời gian bán huỷ (giờ)	Bảng	Liều điều trị thông thường (uống 24h)
Carbamates.				
Meprobamat:				
(EQUANIL PROCALMADIOL)	1 - 2 giờ	10	C	400 - 1600 mg
2. Dẫn chất của Diphenylmethan:				
Azacyclonol (FRENQUEL)			C	400 - 800 mg
Captodiam (COVATINE)			C	50 - 150 mg
Hydroxyzin (ATARAX)	2 giờ	6 - 8	C	50 - 300 mg
3. Loại khác:				
Benzoctamin (TACITIN)		2 - 3	A	10 - 30 mg
Etifoxin (STRESAM)			A	50 - 150 mg
Mephenoxalon (XÉRENE)			C	800 - 1200 mg
Oxyfenamat (LISTICA)	6 - 8 giờ	24	C	200 - 600 mg
Trimetozin (OPALENE)			C	300 - 900 mg

3. Cách sử dụng thuốc trấn tĩnh thần kinh

3.1. Chỉ định

- Những chỉ định trấn tĩnh thần kinh trong bệnh tâm thần:

+ Trạng thái lo âu.

+ Loạn thần kinh chức năng.

+ Trạng thái trầm cảm.

+ Giai đoạn cấp tính (kích động, mê sảng hay lẫn tâm thần) do sử dụng thái quá rượu (dùng Equanil hay Valium tiêm bắp cho tới khi giảm những triệu chứng cấp tính nhất).

- Những chỉ định trấn tĩnh thần kinh benzodiazepin ngoài bệnh tâm thần:

+ Mất ngủ, động kinh, co cứng cơ, trạng thái căng thẳng cảm xúc ở những bệnh nhân tim mạch (tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, bệnh lý động mạch vành), một số bệnh trong các chuyên ngành phổi, sản, dạ dày - ruột, ngoài da.

+ Trong phẫu thuật, gây mê hồi sức.

+ Trong các thủ thuật khám xét bổ trợ, nhất là soi phế quản, tiêu hóa và tiết niệu...

+ Đặc biệt trong nhiễm độc cấp do chloroquin có thể dẫn tới những rối loạn chức năng hô hấp trước khi hôn mê đe dọa tử vong. Diazepam được coi như một thứ thuốc giải độc đặc biệt có hiệu quả đối với nhiễm độc này, theo cơ chế thay chỗ chất độc cố định trên những tế bào cơ tim, đã sử dụng có kinh nghiệm ở châu Phi.

+ Tuy benzodiazepin được sử dụng rộng rãi, ít tai biến nhưng những tác dụng phụ và ngộ độc vẫn có thể xảy ra, có khi nghiêm trọng. Vì vậy cần theo đúng chỉ định và liều lượng, không nên lạm dụng.

3.2. Chống chỉ định

- Nhược cơ là một chống chỉ định tuyệt đối độc nhất của những thuốc trấn tĩnh thần kinh. Do tác dụng chuyên biệt của nó là giãn cơ, nên các triệu chứng nhược cơ sẽ trở nên trầm trọng và đe dọa tai biến "thức ăn vào nhầm đường".

- Tuy nhiên, cần ghi nhận là trong hàng ngũ những thuốc trấn tĩnh thần kinh, nhóm của piperazin (Atarax, Covatine, Opalene...) là những thuốc có tác dụng giãn cơ kém hơn.

- Suy hô hấp mất bù, đặc biệt đối với người già, do 3 tác dụng cùng phối hợp, có thể làm cho bảng lâm sàng trở nên rất nặng: tác dụng làm suy giảm từ trung ương tới những trung tâm hô hấp (dù ở mức vừa phải), tác dụng giãn cơ và tăng tiết phế quản.

- Rối loạn chuyển hóa porphirin là một chống chỉ định đặc biệt đối với meprobamat, do tác dụng "chất cảm ứng enzym, tác dụng này còn kém hơn so với barbituric".

3.3. Những điều lưu ý khi sử dụng

3.3.1. Đối với người già:

Liều lượng thuốc trấn tĩnh thần kinh phải dùng liều thấp, vì lý do:

- Một phần, do chuyển hóa thuốc chậm hơn nên dễ dẫn tới quá tải thuốc trong cơ thể. Vì vậy, đòi hỏi phải dùng liều nhẹ. Thời hạn bán hủy trong huyết tương của Valium, ví dụ là 20 giờ đối với người tuổi 20, nhưng lại tới 90 giờ đối với người già 80 tuổi.

- Mặt khác, có những đe dọa tích lũy: rối loạn ý thức, rối loại nuốt, trí nhớ và ngã do giãn cơ.

3.3.2. Đối với người mang thai:

Có thể do tác dụng của một vài thứ thuốc trấn tĩnh thần kinh, nên người ta nhận định rằng, trong những năm gần đây

có sự gia tăng lên song song những quái thai và lượng tiêu thụ thuốc trấn tĩnh thần kinh trên thế giới. Hơn nữa, thuốc trấn tĩnh thần kinh có khả năng đi qua hàng rào rau thai. Đã có những thông báo lẻ tẻ về sự xuất hiện những dị dạng bẩm sinh trong thời kỳ thai nghén đã dùng meprobamat, clordiazepoxid, diazepam (D. Ginestel, Peron - Magnan..., 1979).

Tuy chưa có những kết luận thống nhất, nhưng người ta khuyên nên thận trọng sử dụng thuốc trấn tĩnh thần kinh trong 3 tháng đầu thai nghén; và nếu cần, thì nên dùng Clopromazin hay alimemazin là hai loại thuốc chưa có thông báo tác hại đối với người mang thai.

3.3.3. Buồn ngủ và kém linh hoạt:

Khi dùng thuốc trấn tĩnh thần kinh, lúc đầu thường xuất hiện những hiện tượng khí sắc lạnh nhạt, giảm tính linh hoạt và những phản xạ đáp ứng chậm chạp.

Đây là những ảnh hưởng phiền phức đến một ngành nghề và những hoạt động có liên quan như: lái các loại xe, điều khiển máy, nhân viên của trạm bảo đảm an toàn, những nhân viên trong những lĩnh vực nghiệp vụ đòi hỏi sự tập trung sức chú ý, trí tuệ (tính toán, những công việc đòi hỏi trả lời nhanh và chính xác...).

Cần phải thăm dò sự nhạy cảm thuốc đối với từng người và nếu thật cần, lựa chọn một vài thứ mà tác động của nó tới khả năng linh hoạt ở mức hạn chế nhất, ví dụ, có một vài loại dưới đây:

+ Trong các carbamates có Tredum.

+ Trong benzodiazepin có Valium, Séresta, Nobrium (liều thấp), Librium, Urbanil.

+ Trong số các piperazin: Covatine (liều thấp), Opalene.

+ Trong số các trấn tĩnh thần kinh khác có Heraldium.

3.3.4. Đối với tiền sử bệnh nhân:

Cần phải khai thác tiền sử bệnh nhân có liên quan đến thuốc trấn tĩnh thần kinh sử dụng:

- Tiền sử ma túy: những tai biến thường hay xảy ra, nhất là dùng benzodiazepin đối với những người nghiện ma túy.

- Tiền sử có phản ứng nghịch thường đối với thuốc trấn tĩnh thần kinh: những cơn bệnh dại, những hành động thô bạo gây gổ....

- Tiền sử tương đối đặc biệt: dị ứng, cảm ứng ngoài da đối với thuốc trấn tĩnh thần kinh.

3.3.5. Khi ngừng sử dụng thuốc trấn tĩnh thần kinh:

Đối với những bệnh nhân đang điều trị dài ngày bằng thuốc trấn tĩnh thần kinh, thường hay xuất hiện hội chứng cai thuốc, do cơ thể đã chịu lệ thuộc về phương diện tâm thần và cá biệt lệ thuộc về thể chất. Mặc dù hiếm thấy hội chứng cắt thuốc, người ta vẫn khuyên nên cho ngừng thuốc dần dần, trung bình một tuần mới cắt hẳn thuốc.

+ Hội chứng cai thuốc meprobamat: xuất hiện từ 3 - 5 ngày sau khi ngừng đột ngột thuốc đang dùng ở liều cao (từ 3 g/ngày): run, vật vã, đau cơ, ra mồ hôi nhiều, buồn nôn, nôn, mất điều hòa (ataxie) và trong những thể nặng hơn: mê sảng cấp, cơn co giật.

+ Hội chứng cai thuốc benzodiazepin: hiếm gặp và xảy ra trong những trường hợp dùng dài ngày với liều mạnh. Thời gian bán hủy càng ngắn bao nhiêu thì hội chứng này càng xuất hiện sớm bấy nhiêu, cụ thể:

- Nhẹ: kích thích, lo âu (bột phát lại lo âu), đau cơ, run, buồn nôn, nôn.

- Nặng: cơn co giật lẻ tẻ, co giật cơ liên tục kèm theo với hội chứng lẫn tâm thần.

+ Sự "bột phát lại mất ngủ": có thể xảy ra, kể cả trường hợp điều trị ngắn hạn với liều duy nhất vào buổi chiều, thường hết mất ngủ sau 2 - 3 ngày.

Hiện tượng này thường xảy ra đối với những benzodiazepin có thời gian bán hủy ngắn và trung bình. Còn đối với những benzodiazepin có thời gian bán hủy dài, lại điều trị ngắn hạn thì không thấy sự bột phát lại mất ngủ.

3.3.6. Thời gian cho con bú:

Nếu người mẹ dùng benzodiazepin với liều cao có thể sinh ra tác dụng an thần quá mức đối với đứa con, cần phải tránh meprobamat là thuốc chống chỉ định nhất trong phạm vi này.

3.3.7. Lựa chọn thuốc trấn tĩnh thần kinh:

Do những đặc tính của những thuốc trấn tĩnh thần kinh benzodiazepin và thuốc trấn tĩnh thần kinh không phải benzodiazepin, người ta thấy sự khác nhau giữa những loại carbamat, đặc biệt meprobamat và loại benzodiazepin (nhất là diazepam) được thể hiện trên mấy điểm sau:

+ Meprobamat có thời gian bán hủy ngắn (10 giờ) và được hấp thu nhanh, thải trừ nhanh, không hình thành những chất chuyển hóa hoạt động (Metabolites), không có tác dụng chống co giật. Nó là thuốc sử dụng cho cấp cứu tốt.

+ Trái lại, diazepam có thời gian bán hủy dài hơn (quá 24 giờ), hấp thu chậm hơn. Vào cơ thể, diazepam được biến thành những chất chuyển hóa hoạt động và thải trừ toàn bộ sau nhiều ngày.

4. Dược học phân tử của các thuốc trấn tĩnh thần kinh

Nghiên cứu phương thức tác dụng của những benzodiazepin bằng những phương pháp sinh hóa cổ điển đã không hiệu quả. Vì vậy, người ta đã phải dùng phương pháp gắn Tritium phóng

xạ vào những chất quy chiếu (valium) đã cho phép xác nhận những thụ thể (récepteurs) nào có khả năng cố định chuyên biệt các benzodiazepin.

Người ta còn nghiên cứu tác dụng tương hỗ giữa những chất phóng xạ đã được cố định trên những thụ thể với những chất hoạt động được để xác định từng dạng một của dược học phân tử.

Năm 1977, nhóm nghiên cứu của Squires và Braestrup, sau tới Mohler và Okda đã chứng minh rằng ở trong não có những vị trí chuyên biệt tiếp nhận benzodiazepin. Có điều đặc biệt là không có một chất nào đã được nghiên cứu và đặc biệt là không có một chất chuyển tiếp thần kinh (neurotransmetteur) nào lại có thể đổi chỗ các benzodiazepin ở những vị trí dành riêng cho nó, mà ở đấy đã có đầy đủ tất cả những đặc tính của một thụ thể (tính chuyên biệt hóa và bão hòa (saturabilité) cao...).

Trong mấy năm gần đây, đã có nhiều công trình nghiên cứu trên động vật và người để xác định định khu của các thụ thể và những đặc tính dược học của nó. Từ đó, có hai câu hỏi quan trọng được đặt ra:

+ Cấu trúc của những thụ thể này là gì?

+ Bản chất của các chất "nội sinh sinh lý" phải tác động vào các thụ thể đó là gì?

Những điều đó đã được chứng minh rằng thụ thể benzodiazepin kết hợp hay thành cặp với một phức hợp phân tử, mà trong đó bao gồm một thụ thể cho GABA.

GABA (acid gamma aminobutyrique) là một chất chuyển tiếp thần kinh ức chế có số lượng lớn ở trong não. Hiện nay người ta đã công nhận rằng những benzodiazepin cố định trên các thụ thể chuyên biệt của nó có khả năng điều chỉnh nhịp điệu hoạt động của GABA.

Cấu trúc thụ thể đã được làm sáng tỏ một phần và một sơ đồ đã được đề xuất để xác định đường nối kết với thụ thể GABA.

Những kênh ion xuyên màng (canaux ioniques transmembranaires) giúp cho clo qua lại, có thể tự mở hay đóng lại tùy theo tình trạng của thụ thể GABA.

Sự cố định của GABA trên thụ thể của nó, mở những kênh cho clo và làm cho tác dụng ức chế neuron được thuận lợi.

Thụ thể benzodiazepin điều chỉnh nhịp điệu hoạt động của thụ thể GABA và sự hiện diện của benzodiazepin lại làm cho tác dụng ức chế của GABA được thuận lợi.

Do tác dụng của những chất tự nhiên khác nhau (chất kiềm xanthin) đã có nhiều hy vọng thu được những kết quả nghiên cứu khá hấp dẫn. Hình như có một protein bắt nguồn từ GABA biến điệu (biến đổi nhịp điệu hoạt động) có thể tự gắn trên thụ thể benzodiazepin ngăn cản tác dụng của GABA.

Do một chất benzodiazepin đã chóan chỗ, nên làm cho protein này không cản trở hoạt động của thụ thể GABA. Do đó tác dụng ức chế của chất chuyển tiếp thần kinh này được phát huy dễ dàng. Một giả thuyết như thế có thể giải thích hết tất cả những tác dụng lâm sàng của các benzodiazepin không? Sự thật thì có ít khả năng đó, nhưng những giả thuyết hiện hành cũng chưa đủ để làm sáng tỏ rõ căn bản cơ chế tác dụng của các benzodiazepin. Mới đây, người ta đã tổng hợp được một chất "kháng benzodiazepin" hy vọng sẽ có những giải pháp mới.

II. THUỐC CHỐNG NGƯNG KẾT TIỂU CẦU (dùng dự phòng bệnh lý mạch máu não - tủy sống)

Về dự phòng tai biến mạch máu não, hiện nay người ta phân ra hai giai đoạn:

- Giai đoạn trước tai biến mạch máu não, cần có dự phòng ban đầu để tránh nguy cơ tai biến.

- Giai đoạn sau tai biến mạch máu não lần đầu, cần phải dự phòng tái phát tai biến.

1. Dự phòng ban đầu

Kết quả của hàng loạt công trình nghiên cứu trên thế giới đã xác định tác dụng quan trọng của aspirin là chống ngưng kết tiểu cầu, có khả năng dự phòng tai biến mạch máu não và bệnh tim mạch

Aspirin được Hofiman phát minh năm 1829, là acid acetylsalicylic có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu và đã đưa vào sử dụng để dự phòng hậu quả của bệnh tim - mạch từ năm 1953. Đã có nhiều công trình nghiên cứu về cơ chế tác dụng của aspirin.

Một mặt, aspirin ức chế hoàn toàn theo một chiều (không quay trở lại) hoạt động của men cyclo - oxygenase, cũng hủy bỏ sản sinh ra thromboxan A2 (TX - A2) trong các tiểu cầu. Chính TX - A2 gây cảm ứng ngưng kết tiểu cầu và co khít mạch máu. Mặt khác, aspirin làm giảm sản sinh ra prostacyclin (PG12) bởi thành mạch máu. Chính PG12 lại ức chế ngưng kết tiểu cầu và gây cảm ứng giãn mạch máu.

Do hoạt động chống ngưng kết tiểu cầu mà aspirin có hiệu lực chống ngưng kết tiểu cầu trong dự phòng tai biến mạch máu não do thiếu máu cục bộ và còn có tác dụng chống viêm và chống oxy hóa. Aspirin được hấp thụ nhanh trong ống tiêu hóa với nồng độ trong huyết tương cao nhất là 15 - 20 phút sau khi uống và hiệu lực chống ngưng kết được phát huy sau khi uống.

Tác dụng của aspirin có hiệu quả trong dự phòng ban đầu hay trong dự phòng tái phát tai biến mạch máu não, là một vấn đề thu hút của nhiều tác giả trên thế giới trong hơn chục năm gần đây.

Hàng loạt các công trình nghiên cứu khá công phu của nhiều nước đã được công bố. Ở Mỹ, Hiệp hội thầy thuốc nội khoa (1989) đã có những công trình nghiên cứu đặc biệt: 22.071 thầy thuốc đã nghiên cứu, dùng aspirin với liều 325 mg/ngày, đã thu được kết quả là giảm được rủi ro về bệnh tim - mạch 44%, còn tỷ

lệ tăng rủi ro tai biến mạch máu não là không đáng kể (trước đó một số tác giả cho rằng dùng aspirin trong dự phòng sẽ gây tăng tỷ lệ tai biến mạch máu não thể chảy máu não).

Ở Anh (1988), công trình nghiên cứu của 5130 thầy thuốc; dùng aspirin liều 500 mg/ngày nhận thấy tỷ lệ tai biến mạch máu não thể chảy máu tăng lên, còn đối với thể tai biến mạch máu não thiếu máu cục bộ thì ở mức độ hạn chế. Năm 1994, có hai công trình nghiên cứu phối hợp, đã thu được kết quả là aspirin làm tăng tai biến mạch máu não với tỷ lệ không có ý nghĩa thống kê là 13 - 21%.

Một công trình nghiên cứu khác (Hansson L và Zanchettl A, 1998) dựa trên đối tượng 20.000 bệnh nhân tăng huyết áp, dùng aspirin liều 75 mg/ngày, đã chứng minh là tác dụng ưu việt làm giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim, nhưng lại không có tác dụng đối với nguy cơ tai biến mạch máu não.

Từ những kết quả nghiên cứu trên đây, có thể sơ bộ kết luận rằng: cho tới thời điểm cuối năm 2000, hiện nay không có chỉ định dùng aspirin trong dự phòng ban đầu tai biến mạch máu não.

2. Dự phòng tái phát

Về vai trò của aspirin chống ngưng kết tiểu cầu trong dự phòng tái phát tai biến mạch máu não, đã có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới được công bố.

Một công trình hợp tác nghiên cứu được công bố gần đây nhất (1994), phân tích trên 145 nghiên cứu với 51.144 bệnh nhân, đã chứng minh rằng aspirin làm giảm nguy cơ tái phát tai biến mạch máu não tới 25%.

Dùng aspirin với liều nào thích hợp nhất? Các nghiên cứu với liều thấp (dưới 30 mg/ngày), với liều mạnh (500 - 1500 mg/ngày) và cả với các liều trung bình (1200 mg/ngày, 283 mg/ngày) trên hàng nghìn bệnh nhân, được theo dõi nhiều năm,

đã được công bố. Sự tổng hợp, phân tích các kết quả nghiên cứu trên của tổ chức hợp tác nghiên cứu đã đi đến kết luận cuối cùng rằng: *liều aspirin từ 160 - 325 mg/ngày là có hiệu quả nhất* để dự phòng tái phát tai biến mạch máu não. Cho tới nay, người ta ưa dùng aspirin với liều 325 mg/ngày.

Ngoài aspirin ra người ta còn dùng một số thuốc để dự phòng tái phát như sau:

- Dipyridamol:

Dipyridamol (CDP) ức chế chức năng tiểu cầu theo cơ chế chủ yếu sau:

+ Dipyridamol ức chế các men phosphodiesterase trong các tiểu cầu, dẫn đến tăng AMPc (adenosin monophosphat) trong các tiểu cầu và từ đó tăng cường khả năng ngưng kết PG12 (prostacyclin).

+ Kích thích trực tiếp nội mô mạch máu giải phóng PG12.

+ Ức chế sự thu bắt và chuyển hóa của adenosin mà chính nồng độ adenosin thường tăng ở ngay mức của liên bề mặt giữa tiểu cầu và nội mô mạch máu.

Thời gian gần đây, hội thảo nghiên cứu về dự phòng đột quy của châu Âu lần thứ hai đã công bố kết quả nghiên cứu mới nhất về tác dụng ưu việt của dipyridamol trong dự phòng tái phát tai biến mạch máu não. Cuộc hội thảo này bao gồm hàng loạt các công trình nghiên cứu với nhiều phác đồ khác nhau, bằng các phương pháp nghiên cứu khoa học, khách quan dựa trên đối tượng nghiên cứu 6602 bệnh nhân mắc tai biến mạch máu não hay cơn thiếu máu cục bộ não tạm thời.

Phác đồ phối hợp aspirin và dipyridamol đã làm giảm nguy cơ tai biến mạch máu não là 37% trong khi đó nhóm dùng aspirin đơn độc chỉ là 18,1% và nhóm dùng dipyridamol đơn độc là 16,3%. Liều lượng của mỗi thứ thuốc trong phác đồ phối hợp là: aspirin 50 mg/ngày và dipyridamol 400 mg/ngày.

Các nghiên cứu của một số tác giả khác so sánh dùng đơn độc aspirin và dipyridamol cũng đều nhận thấy Aspirin có hiệu lực dự phòng nguy cơ tai biến mạch máu não tới 25%, còn đối với dipyridamol thì kém hơn.

- Ticlopidin:

Cơ chế tác dụng của ticlopidin hydrochlorid là ức chế ngưng kết tiểu cầu đã được phát hiện từ những năm đầu 1970. Mặc dầu cơ chế chưa được làm sáng tỏ như aspirin nhưng người ta cho rằng ticlopidin ức chế có chọn lọc sự hoạt hóa của thụ cảm thể fibrinogen của tiểu cầu, chẹn adenosin diphosphat (ADP) mà chính là chất quy kết (gây cảm ứng) sự hoạt hóa của thụ cảm thể này hay thụ cảm thể glycoprotein Hb/IIIa. Cho tới nay cơ chế phân tử chính xác, mà từ đó ticlopidin gây chẹn ADP vẫn chưa được chứng minh.

Công trình nghiên cứu so sánh tác dụng của aspirin với ticlopidin của các tác giả Anh (Hass W.K và Cun L, 1989) trên 3069 bệnh nhân thiếu máu não cục bộ, tạm thời hay tai biến mạch máu não nhẹ bằng liều lượng aspirin 1300 mg/ngày và ticlopidin 250 mg/ngày uống làm 2 lần. Bệnh nhân được theo dõi tới 5 - 8 năm. Kết quả nghiên cứu chứng tỏ là ticlopidin đã làm giảm tới 21% tỷ lệ tai biến mạch máu não nguy hại (rất nặng) và không nguy hại tới 3 năm.

Công trình nghiên cứu kết hợp Canada - Mỹ của các tác giả Gent M, Blakely J.A... (1989), dựa trên đối tượng 1072 bệnh nhân tai biến mạch máu não nặng, với liều lượng ticlopidin hai lần 250 mg/ngày. Kết quả thu được là: tử vong 15,3%/năm do nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não đối với nhóm đối chứng placebo, còn đối với nhóm dùng ticlopidin là 10,8%.

Những tác dụng phụ của ticlopidin lại rất nghiêm trọng thường xảy ra trong 3 tháng sau khi bắt đầu dùng ticlopidin những rối loạn về máu: giảm bạch cầu nghiêm trọng 0,8 - 0,9% bệnh nhân, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu với tỷ lệ tử vong có thể tới 33%.

Tóm lại: dựa trên các kết quả nghiên cứu trên đây, người ta khuyên chỉ nên dùng ticlopidin đối với trường hợp không dung nạp aspirin vì những tác dụng phụ về máu đáng sợ.

- Clopidogrel:

Clopidogrel là một dẫn chất mới của họ các thiénopyridin, mà về hóa học nó có vị trí gần gũi với ticlopidin và được đưa vào sử dụng lần đầu tiên vào năm 1987.

Clopidogrel chẹn sự hoạt hóa của các tiểu cầu bởi ADP; từ đó, Clopidogrel ức chế có chọn lọc và theo một chiều (không quay trở lại) sự liên kết giữa ADP với thụ cảm thể của chính nó trên các tiểu cầu và glycoprotein Hb/IIIa, dẫn tới ức chế sự liên kết thụ cảm thể này với fibrinogen.

Tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu của Clopidogrel có hiệu lực hơn ticlopidin: một liều độc nhất 75 mg/ngày cũng có hiệu quả bằng 250 mg × 2 lần/ngày ticlopidin.

Hơn nữa, Clopidogrel lại không có tác dụng phụ về huyết học thường gặp như khi dùng ticlopidin.

Về tác dụng trên lâm sàng của Clopidogrel, đã có công trình nghiên cứu lớn của CAPRIE steering Committee công bố năm 1996 (công trình nghiên cứu đa quốc gia) dựa trên đối tượng đã bị tai biến mạch máu não, thiếu máu não cục bộ trên 19.185 bệnh nhân với liều 75 mg/ngày so sánh với aspirin 325 mg/ngày, được theo dõi trong 3 năm. Kết quả nghiên cứu này đã công nhận kết quả nghiên cứu về aspirin và ticlopidin của các tác giả kể trên... Tác dụng phụ của hai nhóm dùng aspirin và Clopidogrel nói chung không có gì khác biệt, đều không có tác dụng về máu như ticlopidin.

Tóm lại: Clopidogrel có thể dùng thay thế ticlopidin, đặc biệt hàng đầu chỉ định đối với những trường hợp nặng có nguy cơ tái phát cao, nhưng giá tiền lại quá cao so với aspirin.

- ***Các chất đối kháng GPHb/IIIa:***

Từ khi sự chẹn glycoprotein Hb/IIIa được coi như con đường cuối cùng chung cho các chất đối kháng tiểu cầu, đã có nhiều nghiên cứu chỉ xác định được ưu việt của chất này đối với bệnh tim mạch. Phác đồ phối hợp aspirin với một chất đối kháng GPHb/IIIa theo đường tiêm đã làm hạ tỷ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim không nguy hại, với hiệu quả hơn hẳn so với dùng aspirin đơn độc.

Nhưng đối với dự phòng tái phát tai biến mạch máu não của các chất đối kháng GPHb/IIIa thì cho tới nay vẫn chưa được làm sáng tỏ. Gần đây, có một nghiên cứu mới nhất do các tác giả Adam H.P, Bogousslavsky (2000) đã chứng minh rằng abciximab là một mảnh kháng thể dòng vô tính đơn (anticorps monoclonal) có khả năng chỉ đạo chống lại GPHb/IIIa một cách "an toàn" trong giai đoạn cấp tai biến mạch máu não (đột quỵ thiếu máu cục bộ não).

3. Kết luận

Về dự phòng tai biến mạch máu não, bằng các loại thuốc chống ngưng kết tiểu cầu, từ những kết quả nghiên cứu nhiều mặt, khá công phu, đáng tin cậy của nhiều tổ chức, trung tâm nghiên cứu của nhiều nước trên thế giới, cho tới thời điểm cuối năm 2000, có thể kết luận:

3.1. Dự phòng ban đầu

Cho tới nay, không có chỉ định dùng aspirin để dự phòng tai biến mạch máu não ban đầu khi người bệnh chưa một lần bị tai biến đó. Chính aspirin lại có hại làm tăng tỷ lệ bệnh mới mắc tai biến mạch máu não thể chảy máu.

3.2. Dự phòng tái phát

Aspirin: là thuốc chống ngưng kết tiểu cầu được sử dụng nhiều nhất, mặc dầu với hiệu quả khiêm tốn là giảm nguy cơ tái

phát tai biến mạch máu não 25%. Liều lượng tối ưu của aspirin còn chưa được quy định nghiêm ngặt, nhưng với liều 325 mg/ngày thích hợp hơn cả.

Dipyridamol: có tác dụng hiệp đồng với aspirin nhưng những mặt lợi của phác đồ phối hợp này cũng còn phải chờ ở những nghiên cứu trong tương lai.

Ticlopidin: là thiénopyridin đầu tiên tỏ ra có hiệu lực hơn aspirin trong dự phòng tái phát tai biến mạch máu não ở những bệnh nhân bị cơn thiếu máu não cục bộ tạm thời, tai biến mạch máu não nhẹ và nặng. Vì ticlopidin gây tác dụng phụ nặng nề về máu nên không được sử dụng mà phải nhường chỗ cho Clopidogrel.

Clopidogrel: là thiénopyridin mới đã được chứng minh là có hiệu quả hơn aspirin. Clopidogrel được sử dụng thay thế ticlopidin trong những trường hợp không dung nạp aspirin hay tai biến mạch máu não khi dùng aspirin.

Các chất đối kháng GPHb/IIIa: là một hướng nghiên cứu mới và có hy vọng, nhưng cần phải đợi những công trình nghiên cứu lâm sàng đầu tiên trong dự phòng tái phát tai biến mạch máu não.

Trong tương lai, phác đồ phối hợp giữa aspirin với Clopidogrel có thể là đề tài nghiên cứu mới hứa hẹn trong tương lai về dự phòng tai biến mạch máu não.

3.3. Trong thực hành lâm sàng

Nói chung, phần lớn các loại thuốc trên đều ít nhiều tác động đến hệ tim mạch và huyết học nên cần chú trọng đến chỉ định sử dụng, nhất là những chống chỉ định của từng loại thuốc.

Hiện nay, từng loại thuốc có nhiều biệt dược với những tên và hàm lượng khác nhau.

- Dipyridamol:

Biệt dược:

+ Coronarine (Pháp), viên nén bọc 75 mg.

+ Natyl, Persantin (Pháp), Curantyl (Đức), Anginal, Antistenocardin, v.v... viên bọc đường 25 mg và 75 mg.

Chống chỉ định:

+ Giảm huyết áp sau nhồi máu cơ tim, mẫn cảm với thuốc.

+ Sốc, trụy tim mạch, suy tim nặng nếu dùng thuốc tiêm.

- Aspirin:

Hiện nay aspirin được bào chế dưới nhiều dạng với các hàm lượng khác nhau (500 mg, 325 mg, 100 mg...) để dự phòng tai biến mạch máu não, hiện nay người ta ưa dùng aspirin pH8 với hàm lượng 325 mg/viên.

Chống chỉ định:

+ Bệnh nhân có thể tạng dễ xuất huyết, các chứng bệnh gây xuất huyết.

+ Mẫn cảm với dẫn chất salicylic.

+ Tiền sử chảy máu dạ dày - ruột.

+ Phụ nữ có thai (3 tháng cuối).

- Ticlopidin hydrochlorid:

Biệt dược: Ticlid (Pháp), viên nén 250 mg.

Chống chỉ định:

+ Tai biến mạch máu não thể chảy máu.

+ Tạng dễ chảy máu như loét dạ dày - ruột tiến triển.

+ Bệnh về máu kèm thời gian đông máu kéo dài, giảm bạch cầu và tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

+ Tiền sử mẫn cảm với thuốc này.

III. ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA ĐỘNG KINH

1. Chỉ định điều trị nội khoa

Khó khăn nhất đối với các bác sĩ là phải quyết định khi nào thì bắt đầu điều trị. Việc quyết định điều trị nên được cân nhắc tới nguy cơ tái phát cơn hơn là nguy cơ về tác dụng phụ của thuốc. Hậu quả của tái phát cơn là những chấn thương trực tiếp trong khi lên cơn, đặc biệt khi đang lái xe, tổn thương não và những hậu quả xã hội.

Thái độ xử trí trước cơn động kinh đầu tiên chưa thống nhất. Nguy cơ tái phát sau cơn động kinh đầu tiên là rất khác nhau, từ 27 - 80% bệnh nhân. Những kết quả nghiên cứu quan sát gần đây đã gợi ý rằng trong đa số các trường hợp, có lẽ nên bắt đầu điều trị từ cơn động kinh thứ 2. Nguy cơ tái phát sau cơn co cứng co giật đầu tiên là 42% trong vòng 2 năm, sau cơn thứ 2 thì nguy cơ tái phát tăng lên 79 - 96%. Theo Camfied và cộng sự, đa số trẻ em không nên điều trị ngay từ cơn động kinh đầu tiên. Đa số các tác giả cho rằng điều trị ngay sau cơn động kinh đầu tiên không cải thiện được tiến triển của động kinh, khả năng lui bệnh kéo dài không phụ thuộc vào việc có điều trị cơn đầu tiên hay không. Điều trị sớm bệnh nhân động kinh từ cơn thứ 2 làm giảm tiến triển thành động kinh mạn tính và động kinh khó chữa trị.

Nếu cơn động kinh đầu tiên nằm trong một hội chứng động kinh được xác định rõ hoặc là bằng chứng của tổn thương não, tính tái phát của cơn là gần như chắc chắn thì không cần đợi cơn thứ 2 mới bắt đầu trị như: động kinh có nguyên nhân, hoạt động bất thường trên điện não đồ, động kinh cục bộ, tiền sử có co giật do sốt cao...

Một số loại cơn động kinh là biểu hiện chỉ sau một số cơn. Cơn cục bộ và cơn vắng ý thức có thể được xem như là cơn tái phát vì khả năng phát hiện cơn đầu tiên rất hiếm.

Trong một số ít bệnh nhân động kinh không cần điều trị mặc dù có tái phát cơn. Động kinh lành tính trẻ em với sóng nhọn vùng đỉnh thường tự hết trước 16 tuổi, cơn xảy ra vào ban đêm, ngắn và không có mất ý thức. Ngoài ra, theo Beghi E và Perucca E., một số bệnh nhân có thể trì hoãn ngay cả khi đã xảy ra 2 cơn động kinh là những bệnh nhân cơn rất thưa, một số cơn cục bộ đơn giản hoặc chỉ có cơn về đêm không làm ảnh hưởng đến sinh hoạt.

2. Nguyên tắc điều trị nội khoa

Chỉ điều trị khi chẩn đoán chắc chắn động kinh. Điều trị thử thuốc chống động kinh để xác định hoặc loại trừ động kinh có thể dẫn đến chẩn đoán sai.

Một số tác giả khẳng định việc điều trị bằng một thuốc là sự lựa chọn tốt nhất và nhấn mạnh đến liệu trình một thuốc phù hợp với dạng cơn động kinh như:

+ Natri valproat thường được khuyên dùng điều trị khởi đầu cho phần lớn các dạng động kinh toàn thể. Thuốc có tác dụng đồng thời trên các loại động kinh cơn vắng ý thức, giật cơ và cơn co cứng co giật.

+ Ethosuximid được chỉ định chỉ cho cơn vắng ý thức.

+ Phenytoin và carbamazepin lựa chọn đầu tiên cho cơn co cứng co giật, cơn cục bộ kể cả cơn toàn thể hóa thứ phát.

+ Trong một số trường hợp, điều trị bằng phenytoin hoặc phenobarbital có ưu điểm là giá thành rẻ hơn và thời gian tác dụng lâu hơn.

+ Các thuốc chống động kinh mới không nên dùng ngay (ngoài những chỉ định rất đặc biệt) khi mới bắt đầu điều trị, do giá thành cao và còn ít kinh nghiệm sử dụng.

Bao giờ cũng bắt đầu bằng liệu trình một thuốc, cho thuốc ở liều rất thấp trong vài ngày đầu và sau đó tăng dần cho tới liều

duy trì khởi đầu. Theo Landrieu P., sử dụng trước hết là 1/3 liều của thuốc đã chọn trong vòng 3 ngày, sau đó tăng liều dần trong vòng 1 tuần cho đến liều có tác dụng duy trì cắt cơn. Mỗi thuốc chống động kinh phải được thử lần lượt trước khi định phối hợp. Một thuốc chỉ được coi là không có tác dụng khi đã nâng liều dùng lên mức tối đa có thể được mà vẫn không cắt được cơn.

Chuyển sang điều trị một thuốc khác thường được tiến hành dần với việc đồng thời cho dùng hai thuốc trong thời gian gấp 5 lần thời gian bán hủy của thuốc mới. Phải giảm dần thuốc cũ và tăng dần thuốc mới, cuối cùng chỉ còn một loại thuốc mới. Đối với động kinh triệu chứng nặng, liệu trình phối hợp thuốc có thể tiến hành ngay từ đầu. Lưu ý tương tác giữa các thuốc kết hợp.

Theo dõi biến chứng do quá trình dùng thuốc kéo dài, định kỳ kiểm tra xét nghiệm máu, chức năng gan.

Uống thuốc đều đặn và một chế độ điều trị toàn diện, giữ cho bệnh nhân có thời gian học tập và nghỉ ngơi ổn định, tránh các điều kiện thuận lợi gây cơn, bố trí công việc và nghề nghiệp hợp lý, đề phòng tránh các tai nạn thứ phát xảy ra khi lên cơn.

3. Theo dõi điều trị nội khoa

Khi một thuốc chống động kinh được sử dụng, việc theo dõi điều trị với 2 lý do quan trọng: để đánh giá hiệu quả của thuốc và xác định độ an toàn của thuốc đối với bệnh nhân.

Tiêu chuẩn duy nhất của hiệu quả điều trị là không có sự tái diễn các cơn. Khi bệnh nhân không có cơn động kinh và không có tác dụng phụ, định lượng nồng độ thuốc chống động kinh để xác định nồng độ đích của mỗi bệnh nhân. Nồng độ này được sử dụng trong quá trình theo dõi điều trị cho bệnh nhân. Nếu có cơn động kinh bất thường và nồng độ thuốc thấp hơn có ý nghĩa so với nồng độ đích, có thể nghi ngờ cho việc không tuân thủ điều trị. Nếu nồng độ thuốc ở mức ban đầu, thì nồng độ đích (có hiệu quả kiểm soát cơn) có thể phải tăng lên.

Bên cạnh vai trò quan trọng có tính chất quyết định của lâm sàng, điện não đồ ngày càng có nhiều ý nghĩa trong theo dõi kết quả điều trị động kinh. Với những thay đổi hình ảnh điện não trước và sau điều trị, việc đánh giá tác dụng của các thuốc chống động kinh sẽ thuận lợi hơn nhiều.

Thuốc chống động kinh có thể gây ra thiếu máu và suy chức năng gan ở một số bệnh nhân. Vì vậy, cần phải đánh giá chỉ số huyết học và chức năng gan trong khoảng 3 - 6 tháng. Nghiên cứu đã chỉ ra, quan trọng nhất là trong 6 tháng đầu dùng thuốc và xét nghiệm khi bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng.

4. Nguyên tắc chung về điều trị và dự phòng

- Loại trừ các yếu tố căn nguyên gây động kinh sau khi đã xác định.

- Người bệnh động kinh phải chú trọng vệ sinh thân thể và tâm lý - tâm thần, giữ đúng chế độ sinh hoạt và làm việc hợp lý: ăn ngủ nghỉ ngơi, thể dục nhẹ nhàng, đều đặn hàng ngày, ăn đủ chất dinh dưỡng, nhất là hoa quả, rau tươi, không uống rượu và ăn quá mặn, tránh táo bón. Tránh lao động quá mức về thể lực và trí lực, tránh quá xúc động, căng thẳng về tâm thần.

- Không được ở và làm việc gần lửa, điện, máy, trên cao, gần những hố trũng, dòng nước, lái các loại xe. Không được sử dụng vũ khí và các dụng cụ sắc nhọn.

- Người bệnh động kinh phải được quản lý chặt chẽ trong đời sống và lao động, đặc biệt trong sử dụng thuốc chữa bệnh.

- Phải điều trị căn nguyên (bảo tồn, nội khoa hay phẫu thuật) khi chưa xác định được căn nguyên, phải điều trị cắt cơn động kinh càng nhanh càng tốt.

- Thuốc điều trị phải được dùng liên tục, vì nếu bị cắt thuốc đột ngột, bệnh sẽ chuyển thành cơn động kinh liên tục rất khó cứu chữa..

- Liều thuốc điều trị đặc hiệu: phải bắt đầu bằng những loại thuốc rẻ tiền, dễ kiếm từ liều thấp rồi tăng dần tới liều cắt cơn (không nhất thiết phải dùng tới liều trung bình hay liều tối đa), giữ vững và kéo dài (hàng tháng đến hàng năm) ở liều có hiệu quả đó, rồi giảm dần từng bước, thận trọng cho tới khi khỏi hẳn (hết cơn động kinh và không còn rối loạn điện não đồ). Khi thay thuốc mới, phải giảm dần thuốc đang sử dụng, đồng thời nâng dần liều thuốc mới cho.

- Khi sử dụng phối hợp thuốc, mỗi loại chỉ được sử dụng ở liều thấp, qua quá trình điều trị và thăm dò tác dụng.

- Khi xác định được nhịp độ và tình hình xuất hiện cơn, cần phải chọn dùng đúng thuốc, đúng giờ, chặn cơn trước khi lên cơn từ 1 - 2 giờ.

- Thuốc chống động kinh phần lớn là thuốc độc, dùng dài ngày sẽ gây độc cho gan, thận, máu... Vì vậy bệnh nhân phải được dùng thuốc đúng liều, đúng giai đoạn, theo quy định của thầy thuốc. Vì đặc điểm của động kinh là sẽ gây ra sa sút trí tuệ, hay quên, rối loạn nhân cách nên thuốc bắt buộc phải do thầy thuốc hoặc người thân quản lý và cho sử dụng theo quy định. Tùy theo đặc tính của từng loại thuốc, phải theo dõi các phản ứng độc hại của thuốc trên cơ sở quan sát lâm sàng và xét nghiệm cần thiết theo định kỳ.

Mỗi bệnh nhân động kinh điều trị ngoại trú của bệnh viện hay tự điều trị tại gia đình, cần phải có sổ theo dõi điều trị, để ghi các thuốc đã điều trị, những phản ứng khi dùng từng loại thuốc và mô tả tính chất từng cơn, cũng như nhịp độ xuất hiện cơn động kinh.

5. Thái độ xử trí của thầy thuốc trước một bệnh nhân động kinh

Trước khi bắt đầu liệu trình điều trị cho bệnh nhân động kinh, chẩn đoán của thầy thuốc cần được phân định rõ ràng: *đây là cơn động kinh hay là bệnh động kinh?*

Việc xác định này rất quan trọng vì nó chi phối toàn bộ phương pháp điều trị.

Như các phần trên đã nói, cơn kịch phát kiểu động kinh không phải tất cả là bệnh động kinh thực thụ, mà không ít trường hợp là cơn động kinh xảy ra lần đầu, độc nhất do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Cần phải cân nhắc kỹ trước khi cho bệnh nhân dùng thuốc đặc trị động kinh vì hai lý do sau:

+ Động kinh là một bệnh xã hội, có liên quan đến đời sống, gia đình, học hành, nghề nghiệp và tương lai của người bệnh.

+ Khởi điểm cho dùng thuốc chống động kinh, tức là bệnh đã được xác định rõ ràng, buộc người bệnh phải dùng thuốc đều đặn nhiều năm hay suốt đời, có khả năng gây hậu quả ngộ độc thuốc cấp tính hay mạn tính, nhất là đối với chức năng nhận thức (Trimble, 1987) và những nguy cơ gây quái thai ở bệnh nhân nữ (Weber, 1987).

Trong thực hành lâm sàng, khi người bệnh có biểu hiện một hay nhiều cơn trong thời gian gần đây, cả trong trường hợp chẩn đoán chưa được chắc chắn, thì việc dùng thuốc chống động kinh này chỉ được coi là "điều trị thử" nhằm đối phó trước mắt đối với những cơn vừa xảy ra và sẽ tái phát.

Sau khi đã có chẩn đoán chính xác thì phải có định hướng điều trị lại theo một "chiến thuật điều trị" riêng cho từng thể loại bệnh động kinh.

Điều trị sớm bệnh động kinh là một yêu cầu cấp thiết để ngăn ngừa nguy cơ tái phát, được ước lượng khoảng 60 - 85% trường hợp không được chẩn đoán đúng và điều trị muộn. Công trình khảo sát tiên lượng của bệnh nhân động kinh của Reynold (1987) đã cho thấy: 75% bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị có diễn biến thóai lui bệnh thời gian dài, chỉ khoảng 25% có tiến triển thành động kinh mạn tính. Do đó, Reynold đã tán đồng và

nêu lại quan điểm của Gowers (1881): một cơn động kinh là hệ quả của cơn xảy ra trước nó và là nguyên nhân của cơn xảy ra sau nó. Ảnh hưởng của một cơn động kinh lên các trung khu thần kinh khiến cho một cơn khác xảy đến dễ dàng hơn (cơn gọi cơn).

Nhiều tác giả đã thống nhất ý kiến cho rằng việc theo dõi tiến triển bệnh trong hai năm đầu là rất cần thiết để đánh giá khả năng diễn biến thành động kinh mạn tính của bệnh nhân.

Tuy nhiên trên thực tế, thầy thuốc ít khi quan sát được cơn động kinh, chỉ qua thăm khám lâm sàng, điện não đồ và chụp cắt lớp vi tính đều bình thường, thì cũng không nên cho điều trị đặc hiệu động kinh ngay trong trường hợp phát cơn lần đầu. Còn những trường hợp ngoại lệ không điều trị sớm được thì cũng phải cân nhắc cẩn thận và thông báo, trao đổi ý kiến với bệnh nhân và gia đình họ.

6. Đến khi nào thì ngừng điều trị động kinh?

6.1. Ngừng thuốc chống động kinh

Động kinh có thể nói là thuyên giảm khi cơn không xảy ra trong thời gian dài, thông thường 2 hoặc 5 năm.

Mặc dù thuốc chống động kinh đóng vai trò kiểm soát cơn chủ yếu ở bệnh nhân động kinh, nhưng việc sử dụng thuốc lâu dài dẫn đến một nguy cơ về các tác dụng phụ. Vì vậy ngừng thuốc là sự lựa chọn hợp lý cho những bệnh nhân thuyên giảm cơn động kinh sau một khoảng thời gian. Hiệu quả của việc ngừng thuốc rất quan trọng với bệnh nhân, mà sự khỏi bệnh thường đồng nghĩa với không điều trị cũng như không có cơn động kinh.

Shorvon S. (2000) đã khái quát các yếu tố giúp cho việc ngừng thuốc chống động kinh thành công như:

+ Kiểm soát cơn động kinh hoàn toàn bằng thuốc từ 1 - 5 năm.

+ Loại cơn đơn lẻ hoặc là cục bộ hoặc là toàn thể.

+ Những đánh giá về thần kinh và tâm thần bình thường.

+ Điện não đồ bình thường.

Thường là khó khăn để quyết định khi nào thì ngừng điều trị. Quyết định có ngừng điều trị hay không phụ thuộc vào mức độ nguy cơ đối với từng bệnh nhân, nhưng cần phải nhấn mạnh rằng ngừng thuốc là không bao giờ dễ dàng, vì sự an toàn của ngừng thuốc không thể được bảo đảm ở mọi trường hợp. Theodore (1995) đã nói rằng ngừng điều trị thuốc chống động kinh là một trò chơi.

Khoảng thời gian hết cơn thích hợp là chưa biết rõ và chắc chắn thay đổi đối với những loại khác nhau của động kinh. Thời điểm để ngừng thuốc chống động kinh còn có nhiều ý kiến trái ngược nhau.

Gower (1881) đã nhận định rằng khuynh hướng của bệnh động kinh là không tự dừng. Mỗi cơn tạo tiền đề cho một cơn tiếp theo bởi làm tăng sự mất ổn định của hệ thần kinh. Vì lý do đó, sự ngừng bột phát của bệnh là một sự kiện quá hiếm để mà mong đợi. Bởi thế ông đã nhận thấy rằng những bệnh nhân động kinh có kiểm soát cơn bằng bromure có thể thường là ngừng thuốc sau khoảng hết cơn trong 2 năm hoặc hơn.

Duncan (1996) thấy rằng cơn được kiểm soát 2 hoặc 4 năm có nguy cơ tái phát như nhau. Sự quan trọng về toàn bộ thời gian điều trị ở đây không được khẳng định, nói chung những nhà thần kinh nhi khoa ủng hộ khoảng thời gian kiểm soát cơn 2 năm trước khi ngừng thuốc.

Cắt cơn sau 2 năm điều trị được xem là dấu hiệu tiên lượng tốt do động kinh thường tái phát trong thời kỳ này. Shorvon S. (1982) thấy 85% tái phát trong năm đầu điều trị, 15% tái phát trong năm điều trị thứ hai hay thứ ba.

Không có quy luật cụ thể đối với việc dừng thuốc chống động kinh, tuy nhiên nhiều tác giả cho rằng có thể dừng thuốc sau 2 - 5 năm điều trị không có cơn động kinh. Liều lượng thuốc phải được giảm dần trong thời gian 6 tháng để cho phép đánh giá đáp ứng ở một liều và giảm thiểu nguy cơ động kinh tái phát do giảm thuốc. Nói chung ngừng thuốc càng chậm, càng ít nguy cơ tái phát cơn. Nếu cơn xảy ra, thuốc nên được bắt đầu trở lại ngay ở liều kiểm soát cơn.

Nói chung, các tác giả đều thống nhất quyết định ngừng điều trị thuốc chống động kinh ở bệnh nhân động kinh đã được kiểm soát cơn sau một thời gian cần phải tính đến các yếu tố sau:

+ Quá trình bệnh sử của động kinh.

+ Khoảng thời gian hết cơn trước khi ngừng thuốc.

+ Các yếu tố nguy cơ cho việc tái phát cơn sau khi ngừng thuốc.

+ Nguy cơ của việc điều trị thuốc chống động kinh kéo dài.

6.2. Tái phát cơn động kinh sau ngừng thuốc

Khả năng của tái phát cơn sau ngừng thuốc chống động kinh khác nhau từ 11 - 41% trong những nghiên cứu khác nhau.

Hơn 25 năm qua, những nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu hơn 6000 bệnh nhân trẻ em đã cho thấy tỷ lệ tái phát chiếm 25% trong năm đầu và 29% trong 2 năm tiếp theo khi ngừng thuốc. Bệnh tái phát xảy ra sau ngừng thuốc có khuynh hướng rất sớm và tái phát thường khởi phát khi giảm dần chế độ thuốc. Ít nhất là một nửa số bệnh nhân có cơn tái phát trong giai đoạn giảm liều, 25% ở 6 tháng đầu tiên sau khi ngừng thuốc, 60 - 90% sự tái phát xảy ra trong vòng 1 năm và hơn 80% trong vòng 5 năm.

Ở động kinh khởi phát thời niên thiếu thì đa số nghiên cứu đã thông báo rằng 60 - 75% số bệnh nhân được kiểm soát trên 4

năm bằng thuốc sẽ hết cơn động kinh sau khi ngừng thuốc, một tỷ lệ tái phát thấp (8 - 12%) bệnh nhân trẻ em có tâm thần kinh khỏe mạnh với hình ảnh điện não đồ bình thường.

Nhưng với một chế độ điều trị liên tục cũng là nguy cơ tái phát. Trong một phân tích nguy cơ tái phát tiếp theo ngừng thuốc là nguy cơ bệnh nhân được dự kiến ngừng thuốc nhưng họ vẫn duy trì thuốc điều trị.

Oller - Daurella và cộng sự (1987) đã thông báo 12,6% tái phát cơn động kinh trong nhóm bệnh nhân tiếp tục duy trì thuốc sau khỏi 5 năm hoặc nhiều hơn. Tác giả thử nghiệm rộng ở 1013 bệnh nhân đã hết cơn từ 2 năm hoặc hơn, ngẫu nhiên dừng thuốc dần dần hoặc vẫn tiếp tục điều trị. Theo dõi 2 năm sau đó, thấy tỷ lệ tái phát trong một, hai năm đầu là 41% ở bệnh nhân đã ngừng điều trị và 22% trong số bệnh nhân đang tiếp tục điều trị. Đa số tái phát xảy ra trong năm đầu giảm liều hoặc ngừng thuốc. Sau 2 năm, nguy cơ của tái phát cơn động kinh là như nhau, điều đó gợi ý rằng sự tăng nguy cơ có thể quy cho sự ngừng thuốc chống động kinh xảy ra chỉ ở 2 năm đầu. Sự tái phát muộn hơn không được quy cho sự rút khỏi thuốc chống động kinh.

Để đánh giá khả năng có thể duy trì hết cơn động kinh sau ngừng thuốc thì cần phải xác định các yếu tố nguy cơ:

- Bệnh căn: động kinh triệu chứng có tỷ lệ tái phát sau khi ngừng thuốc cao hơn so với bệnh nhân động kinh vô căn. Shinnar (1997) nghiên cứu 264 bệnh nhân trẻ em thì nguy cơ tái phát 2 năm sau ngừng thuốc chiếm 26% nhóm vô căn và 42% nhóm có bất thường về thần kinh.

- Tuổi: nhiều nghiên cứu đã thông báo rằng khởi phát động kinh dưới tuổi 12 có nguy cơ tái phát thấp hơn khởi phát ở tuổi muộn. Một nghiên cứu hồi cứu chỉ giới hạn trong tuổi có cơn khởi phát ở tuổi vị thành niên thì tỷ lệ tái phát chiếm 49%.

- Điện não đồ: giá trị của điện não đồ trong tiên đoán kết quả còn đang được bàn cãi. Nhưng sự tồn tại của hoạt động dạng động kinh ám chỉ một nguy cơ cao của tái phát cơn sau ngừng thuốc. Ở trẻ em, điện não đồ trước khi dừng thuốc cho thấy một yếu tố tiên lượng quan trọng, bất kỳ sự bất thường về điện não thì phối hợp với một nguy cơ tăng về tái phát cơn động kinh. Mastton R.H. (1997) nghiên cứu đánh giá hình ảnh điện não đồ đặc hiệu đã nhận định rằng sóng chậm hoặc sóng nhọn là đều phối hợp với nguy cơ tăng của tái phát cơn, nếu cả 2 bất thường trên được thể hiện trên cùng một bệnh nhân sẽ cho thấy nguy cơ rất cao về tái phát. Ngoài ra loại trừ những trẻ em có bất thường điện não đồ thì nguy cơ tái phát được thấy ở 8 - 12%.

Ngoài ra những thông tin từ Hội đồng nghiên cứu y khoa Mỹ, nghiên cứu ngừng thuốc chống động kinh (MRC - Medical Research Council, 2000) còn đề cập đến một số yếu tố khác như:

- Giai đoạn hết cơn: bệnh nhân hết cơn với thời gian kéo dài hơn sẽ ít có nguy cơ tái phát hơn. Thời kỳ 5 năm hết cơn sẽ làm giảm nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc dưới 10% bệnh nhân.

- Thời gian của động kinh hoạt động: càng có bệnh sử ngắn của động kinh hoạt động (thời gian từ khi khởi phát cơn động kinh tới khi bắt đầu thuyên giảm) thì càng ít nguy cơ tái phát.

- Thể loại động kinh và mức độ nặng của động kinh: sự có mặt của triệu chứng động kinh, toàn thể thứ phát, cơn giật cơ, khuyết tật thần kinh hoặc chậm phát triển tâm thần làm giảm đi nhiều cơ hội thuyên giảm và cũng tăng lên cơ hội tái phát cơn sau thuyên giảm. Số lượng cơn động kinh càng nhiều trước khi thuyên giảm, số lượng thuốc uống để kiểm soát cơn càng lớn và sự có mặt của hai hay nhiều loại cơn, tất cả đều tăng nguy cơ tái phát.

Từ kết quả nghiên cứu, Hội đồng y khoa đã khuyến cáo: những yếu tố nguy cơ tái phát cơn khi ngừng thuốc chống động kinh đã được khẳng định, và nếu hai hoặc nhiều hơn yếu tố bất

lợi tồn tại thì nguy cơ của sự tái phát là trên 70% bệnh nhân. Ngược lại, nếu những yếu tố như bệnh nhân hết cơn với thời gian kéo dài, một bệnh sử ngắn của động kinh, động kinh nhẹ trước khi hết cơn, động kinh nguyên phát với điện não đồ bình thường thì nguy cơ tái phát thấp hơn 40% bệnh nhân.

6.3. Đối với các thể động kinh

Đây là câu hỏi đối với thầy thuốc, vì ngừng điều trị không đúng sẽ dẫn đến hậu quả tái phát bệnh nặng và mau cơn hơn trước, thậm chí có khi biến thành trạng thái động kinh (động kinh liên tục).

Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới xác định thời gian điều trị trung bình cho bệnh nhân động kinh chung cho các thể loại là từ 10 - 12 năm. Tất nhiên trong đó thể bệnh lành tính chỉ cần ngắn hạn, trái lại có nhiều thể phải điều trị tới 5 - 7 năm, thậm chí suốt đời người bệnh.

Thầy thuốc phải căn cứ vào đặc điểm của từng bệnh nhân, thể bệnh, diễn biến, hiệu quả của "chiến thuật điều trị" mà quyết định việc ngừng thuốc chống động kinh.

- *Đối với động kinh cục bộ vô căn:* thường gặp nhất là bệnh động kinh vùng Rolando, bệnh có thể khỏi hoàn toàn trong 99% trường hợp trong giai đoạn hết tuổi thiếu nhi và trong lứa tuổi thiếu niên.

- *Đối với động kinh cục bộ triệu chứng:* nếu có những yếu tố thuận lợi có thể ngừng điều trị sau 2 năm bệnh đã ổn định. Đây là nhóm bệnh không thuần nhất, tùy theo nguyên nhân mà cân nhắc các yếu tố nguy cơ mạn tính để xác định thời gian nào ngừng điều trị.

- *Đối với cơn co giật lành tính của trẻ sơ sinh:* chỉ cần điều trị trong thời gian ngắn.

- *Đối với cơn động kinh vắng ý thức* (cơn nhỏ thuần túy, không có cơn co giật): được điều trị có hiệu quả bằng valproat

hay ethosuximid tương đối nhanh thì có thể cho ngừng điều trị sau khi các cơn vắng ý thức và các gai sóng điện não đồ ghi giữa các cơn đã biến mất được 1 - 2 năm. Tuy nhiên vẫn còn nguy cơ cơn động kinh lớn có thể xuất hiện nên cần phải cảnh giác theo dõi diễn biến bệnh. Nếu muốn làm giảm nguy cơ này thì lại cho điều trị cho tới 20 - 25 tuổi. Do đó thầy thuốc cần phải cân nhắc lợi hại trên cơ sở đặc điểm bệnh lý của từng bệnh nhân cụ thể mà quyết định thời gian ngừng điều trị.

- *Những bệnh động kinh toàn thể vô căn:*

+ Bệnh động kinh - vắng ý thức của thiếu niên (épilepsie - absence de l'adolescence), cơn vắng ý thức xuất hiện sau tuổi 13 hầu như có những cơn lớn thường xảy ra tiếp sau.

+ Bệnh động kinh - giật rung cơ thanh niên (épilepsie - myoclonique juvénile) và cơn động kinh lớn lúc thức giấc (grand mal du réveil) đều có đặc điểm chung là điều trị dễ ổn định cắt cơn nhưng nguy cơ tái phát thì rất cao, ước tính vào khoảng 80 - 90% trường hợp nên đòi hỏi phải điều trị suốt đời. Cũng cần thận trọng đối với bệnh động kinh cơn lớn trong giấc ngủ. Đối với bệnh động kinh toàn thể vô căn chỉ có những cơn co giật xuất hiện với khoảng cách thời gian xa thì có thể cho ngừng thuốc với điều kiện là ít nhất trong 5 năm liên tục không còn tái phát cơn.

- *Hội chứng West* có đặc điểm ổn định cơn không bền nên không cho ngừng điều trị (chỉ có số ít trường hợp có thể khỏi hẳn).

- *Đối với trường hợp động kinh toàn thể không rõ nguyên nhân,* không có bất thường điện não đồ và chụp cắt lớp vi tính thật sự không phân loại được, thì có thể cho ngừng thuốc sau 2 - 3 năm ổn định bệnh.

Nói chung, *việc ngừng thuốc phải tiến hành từ từ.* Trong quá trình giảm liều thuốc chống động kinh, nếu lại xuất hiện một cơn tái phát, thì người ta cho dùng trở lại liều lượng thuốc

cao hơn ngay phía trên liều lượng có cơn tái phát, mà không phải quay trở lại với liều thuốc ban đầu. Việc giảm liều theo từng loại thuốc cho tới nay chưa có một quy trình chung nào, mà tùy theo kinh nghiệm của thầy thuốc. Nhưng cũng cần có một quan niệm chung là việc ngừng điều trị chỉ được xem như một thử nghiệm, không nên khẳng định chắc chắn là đã khỏi bệnh. Bản thân người bệnh động kinh và gia đình họ cũng cần được biết điều đó để cho sự phối hợp giữa thầy thuốc và người bệnh được chặt chẽ hơn.

Đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân đang được điều trị phối hợp nhiều thứ thuốc thì việc giảm và ngừng điều trị phải được tiến hành thứ tự từng thứ thuốc một.

6.4. Điều trị động kinh ở phụ nữ trong thời gian mang thai

Mục đích điều trị bệnh động kinh ở phụ nữ trong thời gian mang thai là: kéo dài thời gian không lên cơn, làm giảm ảnh hưởng của cơn động kinh đối với thai và hạn chế tác dụng gây quái thai của các thuốc chống co giật.

Nhiều tác giả đã nói đến liều tối ưu của các thuốc chống co giật đối với thể động kinh cơn lớn và cả động kinh cục bộ có thể trở thành động kinh toàn thể.

Dalessio D.J. (1985) đã nghiên cứu 2 nhóm bệnh nhân:

+ Có cơn động kinh trước khi có thai.

+ Cơn động kinh đầu tiên xuất hiện trong thời gian có thai.

Theo tài liệu của đa số tác giả, ở 50% phụ nữ trong thời gian mang thai số cơn động kinh không tăng thêm, 40% tăng thêm, còn 10% số cơn lại giảm đi.

Theo một công trình nghiên cứu từ 1959 - 1966 trên 54.000 phụ nữ từ khi bắt đầu có thai đến khi trẻ em sinh ra lớn lên 7 tuổi thấy rằng tỷ lệ tử vong của sơ sinh, tật nhỏ đầu, trí tuệ chậm phát triển, co giật ngay cả lúc không có sốt ở trẻ em có mẹ

bị động kinh gặp nhiều hơn so với ở trẻ em mẹ khỏe mạnh. Tai biến khi sinh nở ở các bà mẹ bị động kinh cũng gặp nhiều hơn so với các bà mẹ khỏe mạnh tới 2 lần.

Khi theo dõi hàm lượng các thuốc chống co giật trong huyết tương thấy rằng: phenytoin, carbamazepin và phenobarbital thải trừ khá nhanh. Còn khi theo dõi chất chống co giật trong nước ối phát hiện thấy rằng tai biến dị dạng khi sinh nở ở phụ nữ bị động kinh gấp 1,25 lần so với phụ nữ khỏe mạnh. Nhiều tác giả đã nói đến tính ưu việt của phương pháp điều trị chỉ bằng một loại thuốc và cần kiểm tra hàm lượng thuốc động kinh trong huyết tương.

Cần tránh dùng thuốc trimethadion và các chế phẩm của acid valproic.

Phụ nữ bị động kinh khi có thai cần được giải thích rõ về khả năng lên cơn, có thể nhiều hơn, thai nhi có thể bị biến dạng. Cần tiếp tục điều trị khi mang thai, thậm chí có khi phải tăng liều lượng thuốc.

Phải chú ý đề phòng hiện tượng xuất huyết trong những ngày đầu của trẻ sơ sinh do ảnh hưởng của thuốc chống động kinh làm giảm hàm lượng vitamin K trong máu, ngay cả khi hàm lượng này trong máu người mẹ vẫn ở mức bình thường.

6.5. Các thuốc khác

Có thể vận dụng phối hợp điều trị các thuốc sau:

6.5.1. Progabid (biệt dược Gabren - Pháp):

Progabid được tổng hợp năm 1976 và được đưa vào sử dụng từ năm 1985.

Là chất chủ vận trực tiếp của các thụ thể với GABA (acid gama amino butyric) có hoạt phổ rộng chống động kinh, không có hiệu lực đến chức năng thần kinh nội tiết, không ảnh hưởng đến trí nhớ và tâm thần - vận động. Tuy nhiên progabid có thể

gây nhiễm độc gan nên đòi hỏi phải kiểm tra đều đặn men gan (SGOT, SGPT) trước và trong quá trình dùng thuốc.

Dạng thuốc:

+ Viên nén bọc 300 và 600 mg.

+ Gói thuốc bột 150 mg.

Chỉ định:

+ Các thể động kinh khó trị, kháng thuốc, v.v...

+ Cơn động kinh lớn, cơn rung giật cơ của thể động kinh tự phát hoặc triệu chứng.

+ Động kinh cục bộ.

+ Hội chứng West, hội chứng Lennox - Gastaut.

Liều lượng:

Liều 24 giờ, chia làm 3 lần uống như sau:

+ Người lớn: 20 - 35 mg/kg/ngày.

+ Trẻ em: 23 - 40 mg/kg/ngày.

Khởi đầu dùng liều nhỏ rồi tăng dần trong 2 - 3 tuần mới tới liều kể trên.

Chống chỉ định:

+ Viêm gan cấp và mạn.

+ Viêm gan hủy tế bào: tăng các men transaminase.

+ Không dùng cho trẻ em dưới 13 tháng và phụ nữ có thai.

6.5.2. Depamid (biệt dược của valpromid):

Tác dụng:

+ Chống co giật.

+ An thần.

Dạng thuốc: viên nén 300 mg.

Chỉ định:

+ Dùng phối hợp với thuốc chống động kinh và các thuốc hướng thần cho các thể bệnh sau:

• Thể động kinh toàn bộ: cơn động kinh lớn, cơn rung giật cơ.

• Các thể động kinh kèm rối loạn tâm thần.

• Điều trị và dự phòng tái phát đối với bệnh nhân loạn thần, hoang tưởng, trầm cảm nhưng có chống chỉ định dùng phối hợp với lithium.

+ Có thể dùng đơn độc.

Liều lượng:

Chỉ dùng cho người lớn với liều từ 1- 6 viên/ngày tùy theo chỉ định.

Tương tác thuốc:

+ Depamid làm tăng nồng độ carbamazepin (Tegretol,...) trong huyết tương, dễ gây ngộ độc nếu carbamazepin không giảm liều.

+ Depamid làm tăng tác dụng của các thuốc hướng thần và an thần.

+ Depamid nếu kết hợp với Deparkine sẽ gây tác dụng phụ (toàn thân khó chịu, buồn nôn, nôn, buồn ngủ...).

+ Depamid kết hợp với barbituric hay thuốc chống trầm cảm sẽ gây trạng thái suy nhược (asthenie).

Chống chỉ định: không được dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em.

6.7. Các loại thuốc chống động kinh

- Loại cổ điển truyền thống đã được sử dụng có hiệu quả trong nhiều năm mà hiện nay vẫn được coi là những thuốc chủ yếu.

- Loại thuốc điều trị phụ thêm để tăng cường tác dụng của thuốc đặc hiệu.

- Loại thuốc chống động kinh mới được nghiên cứu và đã đưa vào sử dụng trong lâm sàng từ những năm cuối thế kỷ XX.

Theo phân loại quốc tế qua nhiều hội nghị đã thể hiện là động kinh bao gồm rất nhiều thể phức tạp. Thuốc đặc hiệu chống động kinh hiện nay cũng có nhiều chủng loại.

Vì vậy thầy thuốc lâm sàng cân nhắc lựa chọn, thăm dò những thuốc phù hợp với chỉ định cho từng thể bệnh trên từng bệnh nhân cụ thể để xây dựng một "chiến thuật liệu pháp".

Trước tiên phải áp dụng "đơn liệu pháp" (monotherapy), thay đổi luân phiên loại thuốc cho thích hợp và tránh được đặc tính do thuốc dùng quá dài ngày gây ra.

Trường hợp thật cần thiết đối với các thể kháng thuốc, thể bất trị mới cho sử dụng phối hợp nhiều loại thuốc theo phác đồ "đa liệu pháp" (polytherapy), nói chung nên tránh dùng quá 2 thuốc phối hợp.

Cần chú trọng:

+ Chỉ định sử dụng thuốc đúng với chẩn đoán xác định.

+ Đặc biệt không quên tương tác thuốc chống chỉ định và những tác dụng phụ ngoại ý tác động có hại đối với người bệnh.

+ Cần làm các xét nghiệm cần thiết trong quá trình điều trị theo định kỳ như: ghi điện não đồ, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, thận... tuỳ theo yêu cầu của từng loại thuốc.

+ Đặc biệt cần theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết tương người bệnh để sử dụng thuốc vừa đủ, lại có tác dụng tối ưu và tránh được ngộ độc do thuốc gây ra. Tới năm 2002 ở nước ta mới có phòng xét nghiệm sinh hóa tại Bệnh viện Chợ Rẫy - Tp. Hồ Chí Minh định lượng được nồng độ phenytoin trong huyết tương bệnh nhân động kinh, hy vọng rằng trong tương lai không xa, các loại xét nghiệm đắt tiền này sẽ được sử dụng rộng rãi hơn trong lâm sàng thần kinh.

Trong phần này có nhiều loại bảng tổng hợp các công trình nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới về thuốc chống động kinh với những chỉ định, liều lượng, cơ chế và tương tác thuốc như sau:

***Bảng 12.** Mô hình định khu của những cơn co giật*

Thể loại lâm sàng	Khu trú
I. Vận động thân thể	
1. Jackson (vận động cổ)	Hồi trước Rolando
2. Quay ngược giản đơn	Nhân hạnh nhân
3. Quay đầu và mắt kết hợp với động tác tay	Trán
II. Báo cơn thân thể và cảm giác đặc biệt	
1. Cảm giác thân thể	Vỏ não vận động bổ sung
2. Dị hình đường nét ánh sáng	Sau Rolando đối bên
3. Thính giác	Chẩm
4. Chóng mặt	Hồi Heschl
5. Khứu giác	Thái dương trên
6. Vị giác	Thái dương ở giữa
7. Tự động nội tạng	Thùy đảo
III. Cơn co giật bộ phận phức tạp	
1. Ảo giác đã hình thành	Tân vỏ não thái dương hay phức hợp hạnh nhân hải mã
2. Tri giác nhầm	
3. Rối loạn nhận thức những kinh nghiệm (đã nhìn thấy trạng thái mơ mộng, giải thể nhân cách)	
4. Trạng thái cảm xúc (rơi lệ, trầm cảm, kích động)	Thái dương
5. Tự động (đột quỵ và sau đột quỵ)	Thái dương và trán
IV. Vắng ý thức	Vỏ não trán, phức hợp hạnh nhân hải mã, hệ lưới - vỏ não
V- Động kinh hai bên rung giật cơ	Lưới vỏ não

Chú thích: Bảng do Penfield và Jasper sửa đổi, Harrion's manual of medicine, 2002.

IV. CÁC THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH KINH ĐIỂN

1. Các bảng tổng hợp các thuốc chống động kinh ứng dụng trong lâm sàng

Bảng 13. *Các thuốc đặc trị động kinh (theo Robert Berkow)*

Thuốc	Chỉ định	Liều mỗi ngày		Mức thuốc trong máu		Độc tính
		Trẻ em	Người lớn	Điều trị	Độc	
Phenytoin (1)	Cơn vận động toàn thân cơn vận động bộ phận	5 - 10 mg/kg	300 - 500 mg	10 - 20 µg/ml	Trên 25 µg/ml	- Láy mắt, mất điều, loạn vận ngôn, ngủ lịm, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, tăng sản ở lợi. - Đặc ứng: ban, viêm da tróc, cơn co giật động kinh lớn (hiếm).
Phenobarbital (2)	Như trên (1)	Dưới 4 tuổi: 5 - 10 mg/kg	5 tuổi đến người lớn: 2 - 5mg/kg	20 - 30 µg/ml	Trên 35 µg/ml	- Chảy mồ hôi, láy mắt, mất điều, tri thức thu hẹp - Đặc ứng: ban, thiếu máu, tăng vận động
Primidon (3)	Cơn bộ phận phức tạp, cơn vận động tâm thần	10 - 20 mg/kg tăng từ từ	0,75 - 1,5 mg tăng từ từ	Xem phenobarbital mức của primidon xấp xỉ 1/4 của phenobarbital		Xem phenobarbital
Carbamazepin (4)	Như trên (3)	10 - 20 mg/kg tăng từ từ	0,8 - 1,2 mg tăng từ từ	5 - 9 µg/ml	Trên 12 µg/ml	- Láy mắt, nhìn đôi, loạn vận ngôn, ngủ lịm, buồn nôn - Đặc ứng: giảm bạch cầu hạt, giảm lưu lượng tiểu cầu, nhiễm độc gan

Thuốc	Chỉ định	Liều mỗi ngày		Mức thuốc trong máu		Độc tính
		Trẻ em	Người lớn	Điều trị	Độc	
Ethosuximid (5)	Cơn động kinh nhỏ	- Dưới 6 tuổi: 0,5g hai lần/ngày. - Trên 6 tuổi: ba lần/ngày.	0,5g bốn lần/ngày	40 - 100 μg/ml	Trên 100 μg/ml	- Buồn nôn, ngủ lịm, chóng mặt, nhức đầu. - Đặc ứng: giảm bạch cầu hoặc giảm toàn thể huyết cầu, viêm da, xơ cột bên teo cơ.
Trimethadion (6)	Như trên (5)	- Dưới 6 tuổi: 0,3g hai lần/ngày. - Trên 6 tuổi: 0,3g ba lần/ngày.	0,6g ba lần /ngày.	15 - 25 μg/ml	Trên 25 - 30 μg/ml	- Chảy mồ hôi, buồn nôn. - Đặc ứng: quáng gà, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu không tái tạo (aplastic amemia), viêm da, xơ cột bên teo cơ.
Clonazepam	Cơn động kinh nhỏ (kể cả không điển hình) rung giật cơ, mất vận động, co cứng trẻ em	Đầu tiên 0,005 - 0,01 mg/kg ba lần/ngày. Duy trì 0,03 - 0,06 mg/kg ba lần/ngày	Đầu tiên 0,5 mg ba lần/ngày. Duy trì cho tới 5 - 7 mg ba lần/ngày	5 - 30 μg/ml (mở đầu)	Trên 80 μg/ml	Ngủ gà, mất điều, hành vi bất thường. Hiếm có phản ứng nặng, nhưng trong 1 - 6 tháng có thể giảm dung nạp thuốc hoàn toàn.
Valproat	Cơn động kinh nhỏ, rung giật cơ, vận động toàn thân. Mất vận động, vận động bộ phận.	15 - 30 mg/kg (tổng liều tùy cá nhân) ba lần/ngày. Khởi đầu từ từ, đặc biệt nếu trước đó đã dùng thuốc khác	1 - 1,5 g/ngày (cách dùng như đối với trẻ em)	Trên 50 μg/ml (trước tiên dùng liều buổi sáng)	Trên 100 μg/ml	Buồn ngủ và nôn, ngủ gà thoảng qua, giảm bạch cầu trung tính tạm thời

Bảng 14. *Các thuốc chống động kinh (theo Ph. Duizabo, 1990)*

Tên thuốc	Dạng thuốc	Thành phần	Liều trung bình ngày	Chỉ định	Tác dụng phụ và đề phòng
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Gardenal	Viên	0,1g phenobarbital 0,05g phenobarbital 0,01g phenobarbital	0,10 - 0,3g	Cơn lớn Cơn nhỏ Động kinh có ổ	Buồn ngủ (cho giảm liều) phát ban da (ngừng thuốc rồi dùng lại liều nhỏ hơn)
	Ống tiêm dưới da, bắp thịt	0,20g phenobarbital 0,04 phenobarbital	0,20 - 0,40g	Động kinh liên tục	Dùng bơm tiêm thủy tinh sau khi dùng một thuốc tương kỵ bằng bơm tiêm dẻo.
Alepsai	Viên	0,05g phenobarbital 0,01g Belladone 0,01g cafeine	0,10 - 0,30g	Như gardenal	Như gardenal
	Viên	0,10g phenobarbital 0,02g belladon 0,02g cafein	0,10 - 0,3g	Như gardenal	Như gardenal
Ortenal	Viên	0,10g phenobarbital 0,005g phenylaminopropan	0,10 - 30g	Như gardenal	Như gardenal
Viên nén tác dụng chậm của phenobarbital	Viên	0,10 phenobarbital	0,10 - 0,30g	Như gardenal	Như gardenal

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Aparoxal	Viên E	0,05g phenobarbital 125mcg sulfate d' atropine 50mcg hyoscyamin và Scopolamine	0,10 - 30g	Như gardenal	Như gardenal
	Viên A	0,10g phenobarbital 250mcg sulfate d' atropine 100mcg hyoscyamin và scopolamine			
	Viên M	0,17g phenobarbital 425mcg Sulfate d' atropin 170mcg hyoscyamin và Scopolamine			
Aparoxal	Giọt	0,01g phenobarbital 25mcg atropin 10mcg hyosciamin và Scopolamine	0,10 - 0,30g	Như gardenal	Như gardenal
Di - hydan	Viên	0,10g Diphenylthydantoin	0,20 - 0,40g	Cơn lớn, động kinh có ổ	Buồn nôn, chóng mặt, viêm lợi (giữ vệ sinh miệng), mất điều, hội chứng tiểu não, láy mắt (giảm liều), chống chỉ định với phụ nữ có thai
Mysoline	Viên	0,25g primidon	0,50 - 2g	Cơn lớn	Buồn ngủ, chóng mặt, mất điều (giảm liều)
Posedrine	Viên	0,33g beclamid	1 - 3g	Cơn lớn	

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Tegretol	Viên Dịch treo	- 0,20g carbamazepin - 5ml: 0,10g carbamazepin	0,60 - 1,20g	Cơn lớn Cơn nhỏ Động kinh có ổ	- Buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn (giảm liều) - Chống chỉ định với phụ nữ có thai
Depakin	Viên Dịch treo	- 0,20g Dipropylacetate -1ml: 0,20g Dipropylacetate	1 - 1,40g	Cơn lớn, cơn nhỏ Động kinh có ổ	Buồn nôn, đau dạ dày (giảm liều)
	Viên	0,30g Dipropylacetamide	0,90 - 1,80g	Cơn lớn Động kinh có ổ	Hen, buồn ngủ (giảm liều)
Depamid	Viên	0,30g Dipropylacetamide	0,9 - 1,8g	Cơn lớn Động kinh có ổ	Hen, buồn ngủ
Trinuride	Viên	0,20g pheneturid 0,10g Biuret 0,04g phenytoin 0,015g phenobarbital	3 - 5 viên	Cơn lớn Động kinh có ổ	Giảm huyết cầu toàn thể (thường gặp NFS). Viêm gan (thường gặp transaminase). Chống chỉ định: phụ nữ có thai
Rivotril	Viên ống (tĩnh mạch)	0,002g clonazepam 0,001g clonazepam	0,006g 0,001g	Cơn lớn, cơn nhỏ Động kinh liên tục Động kinh có ổ	Hen, buồn ngủ, mất điều (giảm liều)
Trimethadion Abbott	Viên	0,30g trimethadion	0,30 - 1,20g	Cơn nhỏ	Giảm huyết cầu toàn thể (thường gặp NFS). Ban da, sợ ánh sáng, bệnh thận.
Zarontin	Nang Siro	0,25g ethosuximid 1ml" 0,05 ethosuximid	1,0 - 1,5g	Cơn nhỏ	Buồn nôn, chóng mặt, đau đầu (giảm liều). Giảm huyết cầu toàn thể (thường gặp NFS).
Epiclase	Viên	0,30g phenacemid	1 - 2g	Động kinh tâm thần vận động	Ban da (giảm liều). Giảm huyết cầu toàn thể, viêm gan, protein niệu.

Bảng 15. *Các thuốc chống động kinh*

	Liều thường dùng mỗi ngày (mg/kg)	Liều thường dùng mỗi ngày (mg)	Số liều tối thiểu mỗi ngày	Thời gian nồng độ thuốc hằng định (ngày)	Nồng độ thuốc tối ưu trong máu (trong 1 ml)	Tác dụng phụ chọn lọc và các phản ứng đặc ứng
A - Cơn lớn hoặc cơn động kinh có ổ						
Phenytoin	4 - 8	200 - 400	1	5 - 10	10 - 20 mcg	Láy mắt, mất điều, loạn vận ngôn, an thần, lú lẫn, tăng sản ở lợi, rậm lông, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, loạn tạo máu, ban da, sốt, luput ban đỏ hệ thống, bệnh hạch bạch huyết, bệnh thần kinh ngoại vi, loạn vận động.
Carbamazepin	5 - 25	600 - 1200	2	3 - 4	4 - 8 mcg	Láy mắt, loạn vận ngôn, nhìn đôi, mất điều, thiu ngủ, buồn nôn, loạn tạo máu, độc với gan
Phenobarbital	2 - 5	100 - 200	1	14 - 21	10 - 40 mcg	Thiu ngủ, láy mắt, mất điều, ban da, kém sáng suốt, tăng vận động.
Primidon	5 - 20	750 - 1500	3	4 - 7	5 - 15 mcg	An thần, láy mắt, mất điều, buồn nôn, chóng mặt, ban đỏ, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, trạng thái kích thích.
Valproic acid	10 - 60		3	2 - 4	50 - 100 mcg	Buồn nôn, nôn, tiêu lỏng, thiu ngủ, rụng tóc, tăng cân, độc gan, giảm tiểu cầu, run.

	Liều thường dùng mỗi ngày (mg/kg)	Liều thường dùng mỗi ngày (mg)	Số liều tối thiểu mỗi ngày	Thời gian nồng độ thuốc hằng định (ngày)	Nồng độ thuốc tối ưu trong máu (trong 1 ml)	Tác dụng phụ chọn lọc và các phản ứng đặc ứng
B - Cơn vắng ý thức (cơn nhỏ)						
Ethosuximid	20 - 35	1000 - 1500	2	5 - 10	40 - 100 mcg	Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau đầu, ngủ lịm, kém sáng suốt, loạn tạo máu, luput ban đỏ hệ thống, mề đay, ngứa
Clonazepam	0,05 - 0,2		2		20 - 80 mcg	Thiu ngủ, mất điều, kích thích, biến đổi nhân cách, kịch phát cơn co cứng - co giật.
Valproic acid	(như trên)					
C - Cơn giật rung cơ						
Valproic acid	(như trên)					
Clonazepam	(như trên)					

Chú thích: Theo Steven A. Schroeder. Curront Medical Diagnosis and Treatment Appleton - Lange, California, Norwalk, 1992, 772 (dẫn tài liệu của Ammoff M.J.).

2. Cơ chế tác dụng của thuốc chống động kinh

Thuốc được sử dụng trong điều trị động kinh ít nhất từ 2500 năm trước đây, và một số lượng lớn phương thuốc đã được thử nghiệm. Người ta cho rằng hiệu quả điều trị thực sự đầu tiên được thông báo vào ngày 11/5/1857 bởi Sir Charles Locock ở Bệnh viện Royal của London (Anh) và kết quả thành công ở 13 trường hợp động kinh với Bromua. Thuốc này còn giữ tính độc quyền cho đến khi phenobarbital ra đời năm 1912. Năm 1938, một bước đột phá tiếp theo khi phát hiện ra hiệu quả chống co giật của phenytoin. Lennox đã viết: “Sự ra đời của phenytoin là một bước tiến quan trọng trong điều trị động kinh” và sau đó những dẫn chất của phenytoin được gia tăng rất nhanh. Từ đó đến nay, việc nghiên cứu tìm các thuốc chống động kinh hiệu quả hơn, dung nạp tốt hơn vẫn đang được tiếp tục.

Mặc dù cơ chế chống co giật và chống động kinh của hầu hết các thuốc chống động kinh hiện có chưa được xác định rõ, việc tìm hiểu các cơ chế này vẫn là cực kỳ quan trọng.

Một loại thuốc chống động kinh có thể có nhiều tính chất sinh học thần kinh. Một số thuốc tác động theo một phương thức chủ yếu, một số khác có một hoạt tính sinh học phức tạp hơn, có liên quan đến kích cỡ của phổ tác động điều trị. Phương thức tác động đó ảnh hưởng tới các đặc tính của màng nội tế bào thần kinh hoặc tới các chất trung gian dẫn truyền thần kinh.

Nói chung, các thuốc chống động kinh dường như làm giảm tính kích thích neuron hoặc tăng sự ức chế bằng cách thay đổi sự dẫn truyền các ion Na^+, K^+ hoặc Ca^{++} hoặc bằng cách tác dụng lên hoạt tính của GABA, glutamat hoặc các chất dẫn truyền trung gian thần kinh khác có liên quan đến hoạt động động kinh. Mặc dù một số thuốc chống động kinh có cơ chế giống nhau, mỗi loại thuốc lại có những cơ chế riêng biệt và

nhiều loại thuốc mới có cơ chế tác dụng khác cơ chế của những thuốc đã được khẳng định rõ.

Có 4 phương thức tác động chủ yếu của các thuốc chống động kinh:

+ Ngăn chặn các kênh Na^+ phụ thuộc điện thế: natri valproat, phenytoin, carbamazepin, lamotrigin.

+ Ngăn chặn các kênh Ca^{++} phụ thuộc điện thế: ethosuximid, natri valproat.

+ Tăng cường hoạt động của hệ GABA (gama amino butyric acid): benzodiazepin, phenobarbital, natri valproat. Một số thuốc mới như gabapentin có cấu trúc đồng dạng với GABA bởi tăng cường tổng hợp và giải phóng GABA.

+ Giảm dẫn truyền kích thích của hệ glutamat: phenobarbital.

Sau đây là cơ chế tác dụng của một số thuốc chống động kinh chính:

- Phenytoin: là một thuốc chống động kinh được sử dụng rộng rãi nhất và được nghiên cứu sâu nhất, là một thuốc được ưu tiên dùng cho động kinh co cứng co giật, là một acid hữu cơ yếu, hầu như không tan trong nước. Phenytoin có thể qua màng tế bào, một đặc tính cho phép nó tiếp cận dễ dàng với các vị trí tác dụng nội bào. Hoạt động của thuốc là kết quả của những hoạt động đa dạng.

Tác dụng của phenytoin trên các cơn động kinh do sốc điện cực đại gây ra, đã cung cấp một manh mối quan trọng về cơ chế tác dụng của nó, phenytoin làm mất pha co cứng tăng trương lực của cơn co cứng co giật do điện gây ra. Ở một thử nghiệm khác, người ta áp nhôm hoặc cô ban vào vỏ não gây ra các cơn động kinh cục bộ và tạo ra một mô hình thực nghiệm đối với

động kinh cục bộ đơn giản. Sử dụng liều điều trị thông thường của phenytoin làm hạn chế sự phát triển của hoạt tính động kinh tối đa trong các ổ động kinh và giảm sự lan truyền hoạt động động kinh từ ổ động kinh, chứng tỏ rằng phenytoin tác động đến cường độ và sự lan truyền của động kinh mà không tác động đến sự khởi đầu của động kinh và cũng gợi ý rằng phenytoin gây ra một sự ức chế tính tăng kích thích neuron.

Cơ chế tác dụng được nhiều người công nhận là chẹn kênh Na^+ phụ thuộc liều của phenytoin. Kênh điện thế Na^+ liên quan đến sự phát sinh và dẫn truyền của điện thế và hạn chế tần số của sự phóng điện neuron. Hậu quả của việc chặn các phóng điện là làm giảm điện thế co giật. Sự lan truyền điện thế kích thích có thể gây ra sự tăng giảm phân cực lan rộng mà làm cơ sở cho sự phóng lực nhọn giữa cơn và tạo điều kiện cho sự lan tỏa của hoạt động động kinh từ các ổ. Do đó, việc ngăn chặn điện thế co giật được coi là cơ chế quan trọng mà phenytoin ngăn cản được cơn động kinh.

Một cơ chế hoạt động khác của phenytoin là sự kích thích hoạt động của Na^+ - K^+ - ATPase. Ảnh hưởng này xuất hiện mạnh nhất khi K^+ ở trong tế bào thấp hơn và Na^+ cao hơn mức thông thường. Điều kiện này có thể xảy ra trong những tế bào thần kinh ở ổ động kinh, phenytoin giúp các tế bào thần kinh duy trì được các cân bằng ion bình thường thông qua sự kích thích bơm ion. Đây cũng là hiệu quả quan trọng chống co giật của phenytoin.

Phenytoin cũng làm giảm sự dẫn truyền điện thế liên quan đến hiệu điện thế phụ thuộc Ca^{++}.

Phenytoin làm giảm sự dẫn truyền qua synap. Sự giảm dẫn truyền qua synap có thể bị gây ra bởi sự ức chế cả dòng Na^+ và Ca^{++}.

- Valproat: là một trong những thuốc chống động kinh quan trọng nhất trong hai thập kỷ qua, có phổ điều trị rộng trên tất cả các thể động kinh và không gây ngủ. So sánh hiệu quả với phenytoin (đơn liệu pháp) thấy không có sự khác biệt lớn. Đối với cơn vắng điển hình. Valproat và ethosuximid đều có tác dụng tốt, là thuốc được lựa chọn đầu tiên và có thể dùng phối hợp trong trường hợp kháng thuốc. Valproat có lợi thế điều trị cho những bệnh nhân có hai loại cơn động kinh kết hợp (cơn hỗn hợp).

Cấu trúc acid béo phân nhánh khác hẳn với cấu trúc dị vòng của các thuốc chống động kinh cổ điển. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được biết rõ mặc dù đã có rất nhiều giả thiết được đặt ra. Tuy nhiên, có 2 cơ chế chống co giật chính được nhiều người công nhận.

Thứ nhất là thuốc làm tăng hoạt động GABA trong não, ví dụ điều trị với valproat sẽ làm tăng nồng độ GABA lên 30 - 40%. Nhiều cơ chế đã được đề cập để giải thích tăng nồng độ GABA, chủ yếu thông qua con đường ức chế hoặc thúc đẩy chuyển hóa bằng cách:

+ Hoạt hóa men glutaminic acid decarboxylase mà enzym này tổng hợp nên GABA từ glutamat.

+ Ức chế men GABA transaminase và succinic semialdehyd dehydrogenase, enzym thứ nhất và thứ hai trong của quá trình thoái biến GABA.

+ Valproat cũng có thể tăng cường ức chế tại hậu synap thông qua trung gian GABA như benzodiazepin và barbiturat nhưng chỉ được thấy ở trên vùng điều trị.

Thứ hai, ở mức tế bào, valproat có thể ức chế sự tái phân cực hóa gây ra bởi dòng vào của Na^+. Ảnh hưởng trên sự phát xung tế bào dường như giống với phenytoin và carbamazepin, gợi ý một cơ chế tương tự. Trong các nghiên cứu tại đồi hải mã,

valproat chặn giữ các hoạt động hình thành cơn động kinh và hoạt hóa sự dẫn truyền Ca^{++} phụ thuộc K^{+} (Dean, 1997).

- Carbamazepin: có hiệu quả lâm sàng và thực nghiệm tương tự như phenytoin. Ở mức độ tế bào với nồng độ điều trị carbamazepin làm hạn chế tần số xuất hiện sự phóng điện của neuron. Giống như phenytoin, carbamazepin phong tỏa kênh Na^{+} khử cực và làm chậm quá trình tái khử cực. Cũng tương tự như phenytoin, carbamazepin ức chế quá trình đi vào qua màng synap của ion Ca^{++}.

Về mặt cơ chế, carbamazepin liên quan tới các chất chống trầm cảm 3 vòng. Không có bằng chứng nào cho thấy hoạt động chống co giật của carbamazepin lên hệ thống dẫn truyền thần kinh.

- Phenobarbital: thuộc nhóm được sử dụng rộng rãi như là thuốc ngủ, an thần, gây mê. Phenobarbital là một trong số các barbiturat có hiệu quả như là chất chống động kinh ở liều không cao hơn liều an thần. Phenobarbital làm tăng ngưỡng phát sinh co giật và do đó có thể có cơ chế hoạt động khác nhau. Nó tác động tới quá trình khởi động và ức chế các cơn co giật gây ra bởi amygdaloid. Phenobarbital cũng làm phong bế các ổ động kinh và ức chế việc truyền xung động thần kinh tới các vùng vỏ não. Phenobarbital ức chế chọn lọc các hoạt động bất thường mà không phá vỡ sự phát xung điện thông thường.

Cơ chế hoạt động ở mức tế bào của phenobarbital là tăng ảnh hưởng ức chế lên các neuron và làm giảm tác động kích thích. Cả hai ảnh hưởng này có thể quan sát thấy ở liều điều trị do làm tăng có chọn lọc các phản ứng của GABA và làm giảm phản ứng của glutamat. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng phenobarbital ngăn cản dòng Ca^{++} vào trong synap do sự khử cực, có thể làm giảm sự giải phóng các chất dẫn truyền phụ thuộc vào Ca^{++}.

Bảng 16. *Cơ chế tác dụng của các thuốc chống động kinh*

Thuốc	Cơ chế tác dụng	
	Điện sinh lý	**Sinh hoá**
1. Phenytoin	Giảm điện thế sau tetani (protentiel post tétanique). Lan toả sự kích hoạt co giật và sự kích thích của dây thần kinh ngoại vi. Làm tăng hoạt động của tế bào Purking.	Làm tăng vận chuyển Na và nồng độ glutamin, serotonin và hydroxy adenoin monokali (HAMK). Làm giảm khả năng hấp thu Ca, AMP vòng, HMP vòng, acid glutamic và giải phóng các chất chuyển vận.
2. Barbiturat	Tăng ngưỡng kích thích điện và hoá học. Giảm biên độ của điện thế tác dụng, lan toả sự kích hoạt co giật và sự kích thích của dây thần kinh ngoại vi.	Giảm sự tổng hợp acetylcholin và ATP, sự chuyển hoá năng lượng lượng của não và sự chảy dồn Ca trước synap.
3. Primidon	Tăng ngưỡng kích thích điện và hoá học, giảm sự lan toả và hoá học, giảm sự lan toả kích hoạt co giật.	
4. Carbamazepin	Giảm sự dẫn truyền ở nhân trước bụng của đồi thị, tăng ngưỡng kích thích điện.	Giảm xuyên thấm Na (khi nồng độ cao), ức chế sự tích tụ AMP vòng.
5. Succimid	Tăng ngưỡng lên cơn co giật do Pentilentetrazol và sốc điện cảm ứng.	Giảm xuyên thấm kali.
6. Acid valproic	Giảm sự lan toả kích hoạt co giật. Tăng ngưỡng lên cơn co giật do Bicuculline, Picrotoxin và Pentilentetrazol cảm ứng.	Tăng nồng độ hydroxy adenosin monokali (HAMK) và sự xuyên thấm kali qua màng. Giảm nồng độ succinat và hydroxy monophosphat vòng (HMP vòng)
7. Benzodiazepam	Tăng ngưỡng lên cơn co giật sốc điện và Pentilentetrazol	Giảm xuyên thấm kali. Có tác dụng tương tự như clonazepam và glycin
8. Trimethadion	Ngăn trở sự lan truyền xung động qua vòng neuron của đồi thị, tăng ngưỡng lên cơn co giật do sốc điện và Pentilentetrazol	Giảm xuyên thấm kali, tăng sự tích tụ nội tế bào CO_2 cùng với sự ngắt quãng sự chuyển hoá của tế bào.

3. Sự chuyển hóa của các thuốc chống động kinh

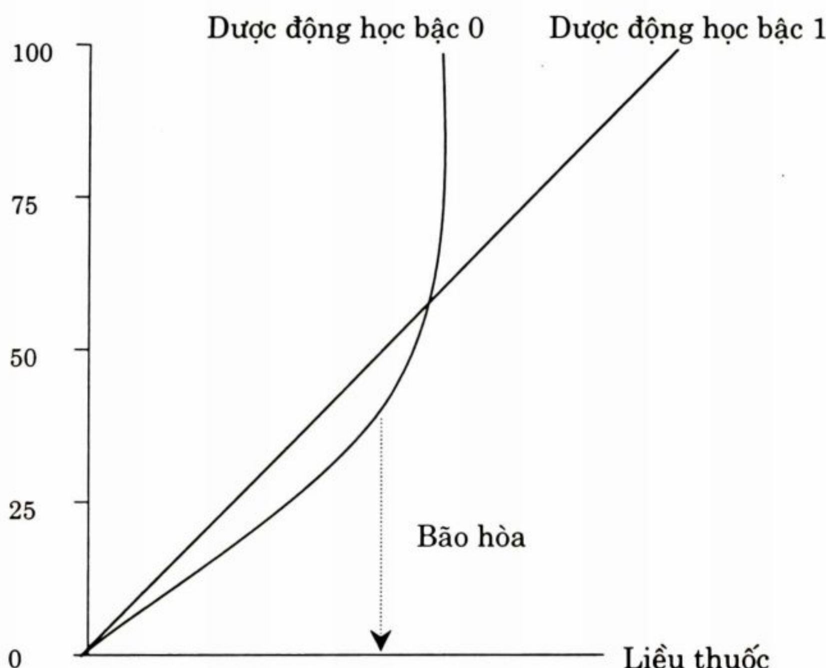
3.1. Đặc tính hấp thu và chuyển hóa của thuốc chống động kinh

Thuốc chống động kinh thường được sử dụng bằng đường uống. Để có tác dụng, thuốc phải được hấp thu qua hệ thống tiêu hóa, xâm nhập vào vòng tuần hoàn, hòa tan trong dịch não tủy và tác dụng lên các neuron hoặc màng tế bào. Sau khi được hấp thu, một phần thuốc sẽ được gắn kết với protein huyết tương. Thuốc ở dạng gắn kết có tác dụng như một kho dự trữ để duy trì nồng độ thuốc ở dạng tự do một cách ổn định và để kéo dài thời gian tác dụng của thuốc. Tốc độ thuốc vượt qua hàng rào máu não phụ thuộc vào sự có mặt của thuốc ở dạng tự do trong huyết tương. Nhờ nồng độ thuốc ở dạng tự do tạo ra gradien nồng độ mà thuốc vượt qua được hàng rào máu não. Trong thực hành lâm sàng, nồng độ toàn phần của thuốc được coi như tương đương với nồng độ thuốc có trong não.

Ngay khi bắt đầu có sự hấp thu thì cũng bắt đầu quá trình chuyển hóa hóa sinh của thuốc tại gan. Đối với hầu hết các thuốc chống động kinh, tốc độ chuyển hóa hóa sinh tăng tuyến tính với nồng độ thuốc. Mối liên quan này được gọi là dược động học bậc 1 (first order kinetic), trong trường hợp tốc độ chuyển hóa hóa sinh phụ thuộc vào nồng độ thuốc nhưng mối liên quan giữa liều dùng và nồng độ thuốc là không tuyến tính thì mối liên quan này được gọi là dược động học bậc 0 (zero order kinetic).

Trong các thuốc chống động kinh, chỉ có phenytoin là có dược động học không tuyến tính. Điều này là đặc biệt quan trọng đối với việc sử dụng phenytoin. Ở nồng độ thấp, phenytoin chuyển hóa theo kiểu dược động học bậc 1. Nhưng khi nồng độ đạt đến ngưỡng điều trị, hệ thống enzym trở nên bão hòa, hoạt động của các enzym đã đạt đến cực đại, lúc đó sự chuyển hóa thuốc sẽ theo kiểu dược động học bậc 0. Do hệ thống enzym trở nên bão hòa, tốc độ hoạt động không còn tăng được nữa, vì vậy

chỉ cần tăng một lượng nhỏ liều cũng gây ra tăng nồng độ trong huyết tương một cách không tương xứng. Trên lâm sàng, trong một số trường hợp khi tăng liều phenytoin có thể dẫn đến việc chuyển nồng độ thuốc từ dưới ngưỡng điều trị tới ngưỡng độc tính.



***Hình 7**: So sánh dược động học bậc 1 và bậc 0.*

Trẻ em rất nhạy cảm với ngưỡng độc tính này. Kiểm soát nồng độ phenytoin trong huyết tương là đặc biệt quan trọng và việc tăng liều cần phải được tiến hành từ từ với từng lượng nhỏ một. Printera gợi ý tăng liều 50 mg/ngày nếu nồng độ huyết thanh là nhỏ hơn 12 mg/l và 30 mg/ngày nếu nồng độ cao hơn.

3.2. Thời gian bán hủy của thuốc chống động kinh

Thời gian bán hủy huyết tương của một thuốc là khoảng thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi một nửa.

Thời điểm sử dụng thuốc tối ưu của bất kỳ loại thuốc nào liên quan đến việc sử dụng thuốc trùng với thời điểm bán hủy sinh học nếu muốn có một hiệu quả thuốc được duy trì ổn định. Mục đích của điều trị là duy trì nồng độ đỉnh của thuốc nằm trong khoảng trị liệu và ngăn cản nồng độ đỉnh đạt tới ngưỡng độc tính. Mặc dù các thuốc chống động kinh có thời gian bán hủy rất khác nhau nhưng nhìn chung đối với đa số các bệnh nhân, việc sử dụng thuốc 2 lần/ngày là thuận tiện đối với họ. Với việc uống thuốc nhiều lần trong ngày (> 1 lần) thì pha hấp thu và thải trừ gối lên nhau và sự khác nhau về nồng độ là nhỏ giữa nồng độ đỉnh và nồng độ đáy. Theo Leppik I. (1998), việc điều trị động kinh đòi hỏi nồng độ thuốc ổn định được duy trì ở vị trí thụ cảm thể hoạt động trong suốt thời gian. Không giống như đau hoặc nhiễm khuẩn vì đối với những bệnh này thì việc đạt được một cách ngắt quãng nồng độ thuốc giảm đau hoặc kháng khuẩn là vẫn chấp nhận được, động kinh được kiểm soát tốt nhất khi mà ít có sự biến đổi nhất nếu có thể được về nồng độ thuốc trong suốt thời gian.

Valproat acid (thời gian bán hủy ngắn) cần được sử dụng nhiều lần/ngày. Nhưng nhờ có dạng viên chậm hạn chế sự dao động nồng độ trong huyết tương mà có thể sử dụng 2 lần/ngày. Carbamazepin có khoảng cách giữa liều độc và liều điều trị hẹp nên cần phải sử dụng thuốc sao cho khoảng cách giữa các lần dùng thuốc ngắn hơn thời gian bán hủy của thuốc. Carbamazepin hiện tại cũng đã có dạng phóng thích chậm. Phenobarbital và phenytoin có thời gian bán hủy dài, thuốc vẫn thường được sử dụng 2 lần/ngày mà không gây hậu quả gì.

Bệnh nhân được đưa thuốc bằng đường uống và đưa nhiều lần kế tiếp nhau sau những khoảng thời gian nhất định thì đạt

nồng độ ổn định hay giai đoạn bình nguyên của thuốc. Khoảng thời gian này bằng 5 lần thời gian bán hủy của thuốc và tại thời điểm đó, nồng độ thuốc ở trạng thái phân bố ổn định (Css) chỉ còn liên quan đến độ bài xuất (CL) và liều lượng. Bảng 18 cho thấy thời gian để đạt được nồng độ ổn định của một số thuốc chống động kinh.

Bảng 17. *Chỉ số dược lý của các thuốc chống động kinh (theo J. Buruni và B.J. Wilder, 1984)*

Thuốc chống động kinh	Hấp thu	Thời gian đạt mức tối đa của thuốc trong huyết tương (giờ)	Khối lượng thuốc khuyếch tán ước định trong cơ thể (l/kg)	Thời gian giảm 1/2 nồng độ thuốc sau hấp thu và khuyếch tán (giờ)	Thời gian đạt trạng thái ổn định (ngày)	Tỷ lệ thuốc cố định vào albumin (%)
1. Phenytoin	Chậm	8 - 12	0,5 - 0,8	10 - 40	7 - 9	70 - 95
2. Primidon	Chậm vừa	2 - 4	0,6 - 0,7	6 - 18	4 - 7	0
3. Phenobarbital	Vừa	4 - 7	0,7 - 1,0	50 - 150	14 - 21	40 - 60
4. Carbamazepin	Chậm vừa	6 - 24	0,8 - 1,4	12 - 35	3 - 4	70 - 80
5. Ethosuximid	Nhanh	3 - 7	0,7 - 0,9	20 - 60	7 - 10	0 - 10
6. Acid valproic	Nhanh	1 - 4	0,15 - 0,4	8 - 12	4	90 - 95
7. Trimetadion	Nhanh	1 - 3	0,8	14 - 16	30	0
8. Clonazepam	Nhanh	1 - 3	2,4	22 - 33		47
9. Metsuccimid	Nhanh	1 - 4		2 - 4		0 - 10
10. Diazepam (uống)	Rất nhanh	0,5 - 3	1 - 2	27 - 48	4 - 10	90 - 96

***Bảng 18.** Thời gian bán hủy và thời gian đạt nồng độ ổn định của thuốc chống động kinh (theo Rowan và CS, 1979)*

Thuốc	Thời gian bán hủy	Thời gian đạt nồng độ ổn định
Carbamazepin	12 giờ	3 ngày
Valproat	12 giờ	3 ngày
Primidon	12 giờ	3 ngày
Phenytoin	1 ngày	5 ngày
Ethosuximid	2 ngày	10 ngày
Phenobarbital	4 ngày	3 tuần

3.3. Tương tác thuốc

Vấn đề phối hợp thuốc trong điều trị là một thực tế không thể tránh khỏi và trong nhiều trường hợp lại rất cần thiết. Tương tác thuốc là hiện tượng xảy ra khi nhiều thuốc được sử dụng đồng thời. Sự phối hợp này làm thay đổi tác dụng hoặc độc tính của một trong những thuốc đó.

Trong đa số trường hợp, người thầy thuốc chủ động phối hợp thuốc nhằm lợi dụng tương tác thuốc theo hướng có lợi để tăng hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ hoặc để giảm độc thuốc. Trong thực tế điều trị có những tình huống hoàn toàn bất ngờ, cùng một thuốc ở mức liều điều trị mà khi phối hợp với thuốc này lại giảm hoặc mất tác dụng, ngược lại dùng với thuốc khác thì xảy ra ngộ độc.

Sự tương tác giữa thuốc chống động kinh với những thuốc khác, đặc biệt là ảnh hưởng của những thuốc khác đến thuốc chống động kinh. Thuốc chống động kinh thường kích thích các thuốc khác, gây nên nồng độ giảm hơn. Sự tương tác rõ rệt xảy ra với thuốc chống đông, thuốc tránh thai, và steroid. Ngược lại, sự ảnh hưởng của những thuốc khác lên thuốc chống động kinh thường là ức chế và có thể gây nên nồng độ độc.

Một dạng khác của tương tác dược động học không liên quan đến hoạt động enzym là thay thế protein huyết tương mà làm tăng các mảnh tự do của thuốc. Các thuốc được vận chuyển trong máu dưới dạng liên kết với protein huyết tương, luôn luôn tồn tại một cân bằng động giữa dạng thuốc tự do và thuốc liên kết. Chỉ có dạng thuốc tự do mới có tác dụng dược lý, còn dạng liên kết giống như một kho dự trữ và nhả dần thuốc ra dạng tự do khi nồng độ thuốc tự do bị giảm.

***Bảng 19**. Các thuốc tác động đến nồng độ phenytoin trong huyết tương*

Làm tăng nồng độ (a)	Làm giảm nồng độ
1. Disulfiram	1. Carbamazepin
2. Sultiam	2. Ethanol
3. Isoniazid	3. Acid valproic
4. Dicoumarin	4. Phenobarbital (b)
5. Phenyramidol	5. Primidon (b)
6. Phenobarbital	6. Salicylat (liều cao)
7. Primidon	7. Acid folic
8. Chloramphenicol	8. Phenylbutazon
9. Méthylphenydat	9. Diazepam (b)
10. Sulfamethizol	10. Chlordiazepoxid (b)
11. Phénylbutazol	11. Clonazepam (b)
12. Sulfaphenazol	
13. Ethosuximid	
14. Chlorpromazin	
15. Prochlorperazin	
16. Propoxyphen	

Chú thích: (a): Theo thứ tự giảm khả năng xảy ra.

(b): Hiếm gặp trong lâm sàng, còn có những tài liệu mâu thuẫn.

Bảng 20. *Các thuốc mà nồng độ trong huyết tương bị giảm do ảnh hưởng của phenytoin*

1. Digitoxin	6. Doxycyclin
2. Bishydroxycoumarin	7. Phenylbutazol
3. Méthyrapon	8. Cortisol
4. Thuốc chống thai loại uống	9. 2,5 - Hydroxycholecalciferol
5. Dexamethason	10. Thyroxin

Nồng độ tự do có thể thay đổi do hậu quả của sự thay thế gắn kết protein bởi thuốc khác, ở trẻ em và người già, phụ nữ trong thời kỳ có thai, và ở bệnh nhân giảm albumin, sự thay thế protein trong huyết tương là liên quan lâm sàng chỉ với thuốc liên kết mạnh.

Ví dụ, mảnh tự do của phenytoin trong huyết thanh bình thường khoảng 10% (0,1), còn lại 90% được liên kết với protein huyết thanh. Vì vậy, ở nồng độ toàn phần 20 mg/l, mức tự do là 2 mg/l. Nếu 5% của nồng độ toàn phần phenytoin bị thay thế bởi sự thêm vào của valproat, mảnh tự do của phenytoin là 0,15 hoặc 15%. Ở nồng độ toàn phần phenytoin 20 mg/l, nồng độ tự do là 3,0 mg/l, tương đương mức toàn thể 30 mg/l với nồng độ tự do bình thường. Sự tăng lên 50% này có thể gây nên các phản ứng lâm sàng độc tính ở nồng độ toàn phần thường xuyên không phối hợp với hiệu quả như vậy.

Tương tác giữa các thuốc chống động kinh: khi hai hoặc nhiều thuốc chống động kinh được uống cùng một lúc, điều quan trọng là phải xem xét sự tương tác dược động học giữa các thuốc để xác định sự phối hợp thuốc là có hợp lý hay không. Khi

hai thuốc được uống cùng một lúc, hiệu quả phối hợp có thể thêm vào (additive) (bằng với tổng số của mỗi hiệu quả riêng biệt), cao hơn nhiều (suppa - additive) (lớn hơn tổng số của mỗi hiệu quả riêng biệt), hoặc thấp (infra - additive) (ít hơn hiệu quả của mỗi thuốc). Hiệu quả cao hơn khi phối hợp thuốc là mỗi thuốc khi dùng đơn độc thì không đủ hiệu quả, vì rằng giới hạn của thuốc chống động kinh ở liều cao hơn lại kèm theo độc tính thần kinh liên quan đến liều. Hơn nữa, sự kiểm soát cơn được bảo đảm bởi sự phối hợp ở liều dung nạp tối đa sẽ không lớn hơn liều dung nạp tối đa của mỗi thuốc khi sử dụng đơn độc. Từ quan điểm trên, sự phối hợp của hai thuốc chống động kinh chỉ có thể là tối ưu khi sự kiểm soát cơn đạt hiệu quả cao và độc tính thần kinh là thấp. Theo Mattson (1997), chỉ có một số ít phối hợp thuốc chống động kinh là đem lại kết quả tối ưu: valproat kết hợp với ethosuximid, valproat và carbamazepin, valproat và phenytoin.

Việc sử dụng kết hợp hai thuốc chống động kinh cũng có thể có nhiều hiệu quả hơn khi dùng một thuốc ở bệnh nhân có hai loại cơn mà chỉ đáp ứng với hai thuốc chống động kinh khác nhau. Có nhiều vấn đề nảy sinh khi kết hợp thuốc: tương tác dược động học, độc tính, một chế độ thuốc phức tạp, đánh giá hiệu quả và độc tính của mỗi thuốc khó khăn và cả giá thành cao hơn. Vì vậy, hai hoặc nhiều thuốc chống động kinh được sử dụng đồng thời chỉ khi sự phối hợp thuốc bảo đảm kiểm soát cơn tốt hơn mà không có nhiều tác dụng phụ hoặc cùng kiểm soát cơn với ít tác dụng phụ hơn so với dùng một thuốc.

3.4. Tính độc của các thuốc chống động kinh

Bảng 21. Tính độc của các thuốc chống động kinh

Nhiễm độc cấp tính	Nhiễm độc mạn tính
Rối loạn dạ dày ruột	Biểu hiện (nổi mẩn, trứng cá, rám da)
Rối loạn chức năng vỏ não	Biến đổi ở tổ chức liên kết (tăng sản). Rối loạn tự miễn (luput viêm nhiều động mạch, viêm tuyến giáp)
Rối loạn chức phận hệ thống kích hoạt lưới - vỏ	Biến đổi ở gan (tổn thương tế bào gan)
Rối loạn chức phận hệ thống tiểu não - tiền đình	Biến đổi chức phận thận (hội chứng thận hư)
Rối loạn vận động (tháp và ngoại tháp)	- Rối loạn thần kinh (bệnh não, loạn thần, biến đổi nhân cách, mất điều) - Rối loạn nội tiết: (nhuyễn xương, chứng rậm lông (phụ nữ), tăng đường máu, biến đổi thể trọng - Bệnh bạch huyết - Phát sinh quái thai

4. Nồng độ thuốc chống động kinh

4.1. Một số nghiên cứu về chỉ định

Đa số bệnh nhân sau khi uống một số liều thuốc chống động kinh sẽ đạt tới một nồng độ thuốc trong máu nhất định. Nhưng có sự khác nhau về nồng độ thuốc khi uống cùng một liều thuốc chống động kinh ở từng bệnh nhân. Điều đó cho thấy rằng kiểm soát nồng độ các thuốc chống động kinh một cách hợp lý đóng vai trò quan trọng.

Odonohoe N.V. (1994) quan niệm rằng: ngày nay sẽ là không hợp lý nếu điều trị bệnh nhân động kinh mà không kiểm soát nồng độ thuốc trong huyết tương cũng giống như sử dụng thuốc kháng đông mà không đo thời gian prothrombin, hay sử

dụng thuốc điều trị tiểu đường mà lại không đo nồng độ đường trong máu.

Sự tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu của phenytoin và độ kiểm soát cơn lần đầu tiên được chỉ ra bởi Buchtal và Svensmark (1960) và sau đó được mở rộng tới những thuốc khác. Nghiên cứu thử nghiệm và lâm sàng trong xác định nồng độ thuốc trong máu đã chỉ ra rằng đó là một số mối tương quan giữa liều thuốc và mức máu, mức máu và hiệu quả điều trị, mức máu và một số tác dụng độc.

Tuy nhiên, vai trò của định lượng nồng độ thuốc trong máu trong việc theo dõi điều trị bệnh nhân động kinh không nên được đánh giá quá cao. Những khoảng liều điều trị của các thuốc chống động kinh chỉ là một hướng dẫn tương đối cho việc xác định một liều thích hợp cho một bệnh nhân cụ thể. Mấu chốt của việc xác định vẫn là đánh giá lâm sàng về tần suất cơn động kinh và những biểu hiện của những tác dụng phụ chứ không phải là những giá trị cận lâm sàng. Một chỉ tiêu lâm sàng đáng tin cậy là có kiểm soát cơn hơn là việc quá lạm dụng trong theo dõi nồng độ thuốc.

Leppik I. (1998) đã chỉ định đo 5 lần trong một đợt điều trị trong những tình huống cụ thể sau:

Lần 1: khi một thuốc chống động kinh được bắt đầu sử dụng thì việc định lượng nồng độ thuốc trong máu sẽ giúp ích để xác định chuyển hóa của người bệnh. Ví dụ với liều phenytoin 5 mg/kg/ngày sẽ đạt được tình trạng ổn định nồng độ thuốc là 10 - 15 μg/ml. Ở một vài bệnh nhân có sự thiếu hụt parahydrocylase, và vì thế có thể bị nhiễm độc ở liều này; một vài bệnh nhân chuyển hóa nhanh và đạt tới nồng độ thấp hơn. Thông tin từ lần đo này có thể ảnh hưởng đến điều chỉnh thuốc trong tương lai.

Lần 2: khi mục đích kiểm soát cơn đã đạt được, nồng độ thuốc có thể được sử dụng như là một khoảng điều trị cụ thể cho chính người bệnh.

Lần 3: để xác minh rằng người bệnh đang được tiếp tục uống thuốc như hướng dẫn. Nếu nồng độ thuốc ở dưới vùng điều trị thì những nhà lâm sàng sẽ phải lưu ý về nguy cơ tăng cơn động kinh.

Lần 4: khi bệnh nhân có cơn động kinh bất thường. Nếu nồng độ thuốc ở trong vùng điều trị thì có thể có sự thay đổi tính nhạy cảm đối với cơn động kinh hoặc là vì tiến triển xấu đi của bệnh. Nếu nồng độ dưới vùng điều trị thì có thể do tuân thủ điều trị kém hoặc dùng thêm thuốc khác mà nó làm tăng độ thanh thải của thuốc.

Tác giả đã chỉ ra rằng với độ lệch 20% hoặc ít hơn so với số trung bình của nồng độ thuốc chống động kinh là một bằng chứng cho thái độ tuân thủ đầy đủ. Giá trị giữa 20 - 45% gợi ý đến nghi ngờ lớn của việc không tuân thủ. Nếu giá trị cách xa hơn 45% chứng tỏ không tuân thủ rõ rệt.

Lần 5: khi bệnh nhân biểu hiện dấu hiệu nhiễm độc. Nồng độ thuốc có thể giúp đánh giá nguy cơ nhiễm độc, đặc biệt là những trường hợp nhẹ, nhiễm độc thần kinh tâm thần mà mọi thuốc chống động kinh đều có thể tạo ra khi dùng ở nồng độ cao (Dodrill và Troupuin, 1991). Tốt nhất là lấy được mẫu máu khi bệnh nhân nhiễm độc vì với một vài thuốc có thời gian bán hủy ngắn thì nồng độ thuốc có thể tụt thấp đến giá trị đích trong vài giờ.

Richen đã nêu ra những trường hợp đặc biệt cần phải định lượng nồng độ thuốc trong máu:

+ Tốc độ chuyển hóa biến đổi như ở trẻ em.

+ Xuất hiện hiện tượng bão hòa động học như trong sử dụng phenytoin.

+ Các chỉ số điều trị thấp trong khi liều đã gần đạt đến liều độc.

+ Các dấu hiệu nhiễm độc khó nhận ra trên lâm sàng, đặc biệt là các bệnh nhân trẻ em hoặc bệnh nhân có bệnh về thần kinh hay tâm thần.

+ Bệnh nhân sử dụng cùng một lúc nhiều loại thuốc và có dấu hiệu về tương tác thuốc.

+ Bệnh nhân có bệnh về gan, thận, hệ thống tiêu hóa và có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu, thải trừ thuốc.

+ Nghi ngờ việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

+ Động kinh kháng với thuốc điều trị.

Aldenkamp A.P. (1995), trong nghiên cứu sử dụng thuốc chống động kinh ở trẻ em đưa ra những chỉ định bổ sung cho những trường hợp sau:

+ Ở giai đoạn đầu sử dụng thuốc chống động kinh để xác định nồng độ thuốc nằm trong ranh giới liều điều trị.

+ Để phỏng đoán tăng, giảm liều phenytoin.

+ Để quyết định thuốc nào là thủ phạm nếu biểu hiện độc tố xảy ra trong sự phối hợp thuốc.

+ Vào thời điểm có trạng thái động kinh.

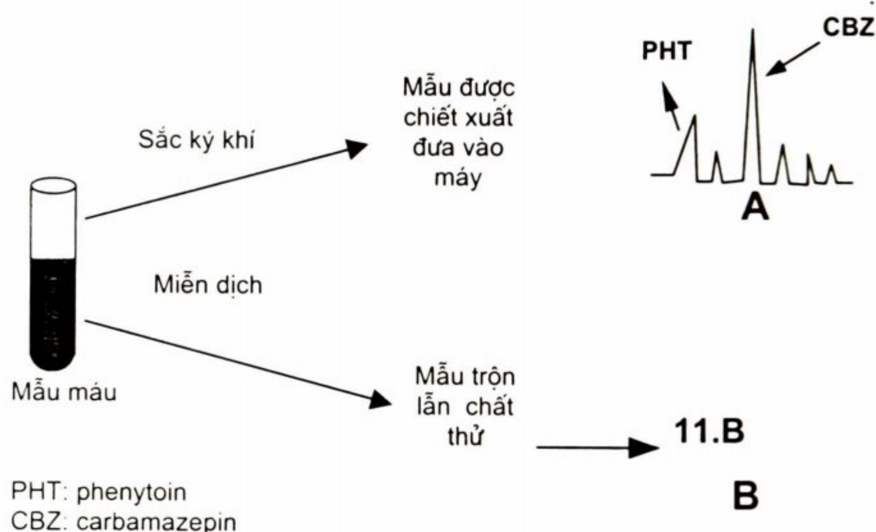
+ Xuất hiện cơn bất thường hoặc có thay đổi về dạng cơn trên lâm sàng.

4.2. Các phương pháp định lượng

Có nhiều cách đo nồng độ thuốc ở trong huyết tương, huyết thanh, nước bọt và các mẫu sinh học khác. Sắc ký khí, sắc ký lỏng hiệu năng cao, miễn dịch huỳnh quang được sử dụng rộng rãi, đặc biệt là trong lĩnh vực nghiên cứu do tính chính xác của những phương pháp này cũng như khả năng ứng dụng rộng rãi trên các loại thuốc khác nhau. Các phương pháp trên đòi hỏi phải được thực hiện bởi các nhà hóa - sinh có

kỹ năng. Miễn dịch huỳnh quang thường được sử dụng đối với các thuốc thuộc họ benzodiazepin, phương pháp này có hạn chế do sử dụng các hóa chất độc hại, đắt tiền, có tính phóng xạ cũng như đòi hỏi trang thiết bị đắt tiền, phức tạp. Phương pháp miễn dịch enzym sử dụng ái lực của các kháng thể đối với các phân tử đặc thù để định lượng một lượng nhỏ hợp chất hóa học có trong dịch sinh học.

Nguyên tắc định lượng nồng độ thuốc bằng phương pháp sắc ký khí là chiều cao hoặc diện tích đỉnh của sắc ký đồ tỷ lệ thuận với nồng độ của thuốc ở mẫu đo (A). Phương pháp miễn dịch thì có nhiều bước, nồng độ được thể hiện trên màn hình bằng các con số (B).



Hình 8. *Hai phương pháp định lượng nồng độ thuốc chống động kinh*

Lần đầu tiên ở Việt Nam, Phan Việt Nga (2002) đã nghiên cứu đo nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết thanh của bệnh nhân động kinh.

- Đối với phenytoin:

+ Liều điều trị: 5 - 8 mg/kg/ngày cho 25 bệnh nhân động kinh.

+ Kết quả thu được: 20/25 bệnh nhân (80%) đã cắt được cơn, có nồng độ thuốc trong huyết thanh ở trong vùng điều trị vào khoảng 5 - 15 mg/ml

- Đối với natri valproat:

+ Liều điều trị: 15 - 30 mg/kg/ngày cho 17 bệnh nhân động kinh.

+ Kết quả thu được: 14/17 bệnh nhân (82,36%) đã cắt được cơn, có nồng độ thuốc trong huyết thanh ở trong vùng điều trị (50 - 100 mg/ml).

4.3. Một số yếu tố ảnh hưởng trực tiếp tới nồng độ thuốc trong máu

+ Liều sử dụng: nếu liều thấp hoặc bệnh nhân uống thuốc không đều đặn thì nồng độ thuốc trong máu sẽ thấp.

+ Sự hấp thu: công thức, kỹ thuật bào chế, dạng thuốc (dung dịch, sirô, viên nén, viên bao tan trong ruột, viên chậm, viên đặt...), kể cả những chất chứa trong dạ dày (thuốc uống trước và sau bữa ăn) ảnh hưởng trực tiếp đến sự giải phóng của dược chất vào dịch tiêu hóa. Từ đó ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu và nồng độ của thuốc trong máu. Ngoài ra sự xuất hiện các thuốc khác và bệnh lý đường tiêu hóa cũng ảnh hưởng đến quá trình trên.

Mối liên kết của thuốc với protein huyết tương: tỷ lệ kết hợp của thuốc với protein huyết tương phụ thuộc vào bản chất lý hóa của thuốc, phụ thuộc vào tuổi và trạng thái bệnh lý của bệnh nhân và phụ thuộc vào sự xuất hiện của các thuốc khác trong cơ thể.

+ Chuyển hóa: đối với nhiều loại thuốc chống động kinh, sự đào thải phụ thuộc vào liều, nhưng đối với những thuốc đặc biệt như phenytoin, nó phụ thuộc vào enzym bão hòa (P450). Một số ngưỡng ở trên vùng điều trị, có thể xuất hiện dược động học bậc 0, dẫn tới tăng nồng độ trong huyết tương mà không liên quan tới tỷ lệ tăng liều.

+ Đào thải: sự thay đổi pH của nước tiểu hoặc suy thận có thể làm chậm sự đào thải của thuốc chống động kinh ra khỏi cơ thể.

+ Thời gian bán hủy và thời điểm của liều: sự khác nhau lớn về nồng độ trong máu của thuốc chống động kinh phụ thuộc vào thời gian bán hủy và khoảng cách sử dụng liều. Đặc biệt là đối với natri valproat.

+ Thời điểm lấy mẫu máu là quan trọng. Máu nên được lấy ở cùng thời gian liên quan đến liều. Mức cao nhất khi lấy máu từ 1 - 3 giờ sau khi uống đa số thuốc chống động kinh (mức đỉnh), ngược lại để nghiên cứu nồng độ thuốc thấp nhất (mức đáy) thì lấy máu trước khi uống liều kế tiếp, thường là vào buổi sáng trước khi uống liều đầu tiên trong ngày.

4.4. Vùng điều trị

Trong điều trị, nồng độ thuốc thường được giới hạn nằm giữa nồng độ tối thiểu có tác dụng (MEC - minimum effective concentration) và nồng độ tối đa an toàn (MSC - maximum safe concentration).

Đa số bệnh nhân sẽ kiểm soát được cơn động kinh khi nồng độ thuốc chống động kinh ở trong một khoảng giới hạn, khoảng này khác nhau cho mỗi thuốc và thường được gọi là vùng điều trị (therapeutic range) có tác dụng kiểm soát cơn động kinh với ít tác dụng phụ.

Vùng điều trị là một khái niệm thống kê, thường được tính trên các nhóm bệnh nhân người lớn và khoảng điều trị này đối với trẻ em cũng thay đổi ở nhiều nghiên cứu khác nhau, nồng độ

phenytoin: 5 - 15 μg/ml, 5 - 20 μg/ml, 10 - 20 μg/ml; nồng độ natri valproat: 50 - 120 μg/ml, 50 - 100 μg/ml, 40 - 150 μg/ml.

Mục đích điều trị duy nhất là cắt được cơn động kinh hay thưa cơn. Mục đích này có thể đạt được với nồng độ thuốc trong máu thấp hơn mức vùng điều trị hoặc ngược lại với nồng độ thuốc cao hơn vùng điều trị.

Nhìn chung theo nhiều tác giả, vùng điều trị đã được công bố là kết quả qua nhiều nghiên cứu thống kê nhưng không phải là căn cứ tuyệt đối để chỉnh liều cho từng bệnh nhân. Tuy nhiên, khoảng nồng độ này có thể làm cơ sở cho giai đoạn điều trị ban đầu. Khoảng liều điều trị thực sự của mỗi bệnh nhân chủ yếu căn cứ vào hiệu quả điều trị trên lâm sàng.

Trong số các thuốc chống động kinh, việc định lượng nồng độ của phenytoin trong quá trình điều trị có một vai trò đặc biệt quan trọng do đặc tính dược động học bậc 0, giới hạn điều trị hẹp và đặc biệt khi sử dụng cho trẻ em. Hoàng Kim Huyền (1996) đã nhấn mạnh rằng, với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, chỉ số điều trị thấp thì việc giám sát mức thuốc trong huyết thanh là rất cần thiết. Chỉ số điều trị hẹp là nồng độ cần để có tác dụng điều trị rất gần với nồng độ độc. Phenytoin là một thuốc nằm trong danh sách những thuốc cần giám sát chặt chẽ trong điều trị.

V. CÁC THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH MỚI

Trong mấy năm gần đây, trên thế giới hàng loạt các thuốc chống động kinh đã được nghiên cứu và đưa vào sử dụng trong lâm sàng.

1. Các loại thuốc chống động kinh mới

- Lamotrigine (Lamictal)

Có hiệu quả tốt đối với cơn vắng ý thức bất trị. Nếu kết hợp lamotrigin với valproat lại có tác dụng điều trị tốt đối với loại

cơn động kinh toàn bộ bất trị, nhưng cần thận trọng vì lamotrigin lại ức chế chuyển hóa valproat.

Theo Simpson D.M và Olney R... (Neurology, 2000), lamotrigin còn có tác dụng tốt trong điều trị chống đau trong trường hợp bệnh nhân nhiễm HIV kết hợp bị viêm đa dây thần kinh loạn cảm giác ngọn chi.

Lamotrigin chẹn điện áp - cảm giác của kênh sodium, ức chế sự giải phóng glutamat và aspartat. Do đó đã có nhiều báo cáo khoa học mang tính chất giai thoại về hiệu quả của lamotrigin trong chứng đau ghê gớm của bệnh đau dây thần kinh và đau dây tam thoa.

Với liều đầu tiên 23 mg/ngày, rồi tăng dần trong 7 tuần tới liều 300 mg/ngày và theo dõi nghiên cứu trong 14 tuần cho 42 bệnh nhân đạt kết quả giảm đau khá tốt.

Tác dụng phụ phát ban xảy ra nhiều hơn so với điều trị bệnh nhân động kinh.

- Gabapentin (Neurontin)

Tác dụng chống động kinh bị hạn chế, cơ chế tương tự như GABA, thường dùng làm thuốc chống đau.

- Gabitrin (Tiagabine)

Tác dụng: cơn cục bộ có hay không toàn bộ hóa, nhưng thời gian bán hủy ngắn nên áp dụng lâm sàng có khó khăn.

- Trileptal (Oxycarbazépine)

Tương tự như carbamazepin, nhưng tránh được tác dụng phụ (25%) như dị ứng ngoài da. Với liều cao, dung nạp tốt hơn carbamazepin.

- Topamax (Topamate)

Do cơ chế nhiều mặt nên điều trị có phổ rộng, chỉ định:

+ Cơn cục bộ có hay không toàn bộ hóa thứ phát.

+ Cơn động kinh lớn, toàn bộ hóa từ đầu (ví dụ: cơn động kinh vô căn).

- Keppra (Levetiracétam)

Thuốc này được dung nạp tốt, gần đây mới được sử dụng cho các thể:

+ Rung giật cơ.

+ Cơn cục bộ có hay không có toàn bộ hóa thứ phát.

+ Cơn toàn bộ.

+ Cơn rung giật cơ trong động kinh giật cơ thanh niên lành tính.

Bảng 22. *Lựa chọn sử dụng thuốc chống động kinh (theo Harrison's Manual of Medicine, 2002)*

	Cơn sơ khởi Cơn toàn bộ tăng trương lực - rung giật	**Cơn bộ phận (đơn giản, phức tạp và cơn co giật toàn bộ hóa thứ phát)**	**Cơn vắng ý thức**	**Cơn vắng ý thức không điển hình, cơn rung giật cơ, cơn mất trương lực**
Hàng đầu	Valproic acid Lamotrigin	Carbamazepin Phenytoin Valproic acid Lamotrigin	Ethosuximid Valproic acid	Valproic acid
Luân phiên	Phenytoin Carbamazepin Topiramate Primidon Phenobarbital Felbamate	Gabapentin (a) Topiramate (a) Tiabagine (a) Primidon Phenobarbital	Lamotrigin Clonazepam	Lamotrigin Topiramate (a) Clonazepam Felbamate

Chú thích: (a): điều trị phụ thêm.

2. Biến chứng do thuốc chống động kinh mới

Hiện nay đã có cảnh báo về hai loại thuốc sau:

- Vigabatrin:

Được dùng nhiều từ những năm 1990 ở Thụy Sỹ để điều trị cơn cục bộ, có hay không có toàn bộ hóa thứ phát. Nhưng dùng lâu sẽ dẫn đến hỏng mắt vô triệu chứng, xuất hiện muộn trong 30 - 40% trường hợp. Vì vậy hiện nay chỉ dùng điều trị tạm thời cho các hội chứng nặng như hội chứng West hay trạng thái động kinh mà các thuốc khác không có hiệu quả.

- Taloxa (Felbamat)

Felbamat được xem như thuốc trấn tĩnh thần kinh như meprobamat. Đã có thông báo ở Mỹ về ba trường hợp tử vong do biến chứng thiếu máu không tái tạo (anémie aplastique) sau khi điều trị Felbamat. Hiện nay các nhà thần kinh học đang theo dõi, nghiên cứu để có kết luận về biến chứng do hai loại thuốc này. Tuy nhiên, theo tài liệu của Mỹ, năm 2002 vẫn đang được sử dụng.

3. Chỉ định sử dụng thuốc chống động kinh mới

- Tùy theo từng thể bệnh động kinh với đặc điểm của mỗi người bệnh, thầy thuốc cần cân nhắc vận dụng lựa chọn chỉ định cho những trường hợp sau:

+ Những thể động kinh bất trị và kháng các loại thuốc thông dụng.

+ Các cơn cục bộ bất trị thường chiếm 40% đã điều trị carbamazepin và khoảng 20% cơn động kinh toàn bộ đã được điều trị bằng valproat sodium.

+ Loại kháng thuốc thường gặp ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ. Cơn động kinh xuất hiện từ thuở nhỏ.

+ Điều trị loại động kinh kháng thuốc: thường dùng phác đồ phối hợp.

+ Các thuốc động kinh mới ít gây tác dụng phụ hay ít tác động đến các men gan, như: lamotrigin, tiagabin, gabapentin nên chỉ định sử dụng an toàn hơn.

Ưu việt của thuốc động kinh mới là:

• Không có tương tác với các thuốc tránh thai loại uống: gabapentin, tiagabin, vigabatrin và lamotrigin.

• Phối hợp: lamotrigin với valproat sodium lại có hiệu quả tốt đối với cơn toàn bộ bất trị.

- Hướng áp dụng phác đồ điều trị:

+ Đối với loại kháng thuốc thường áp dụng phác đồ phối hợp đạt kết quả rất tốt.

+ Phẫu thuật loại động kinh thái dương, áp dụng có kết quả tốt, nhưng chỉ định cũng hạn chế. Phác đồ phối hợp thường chọn các loại thuốc có cơ chế khác nhau.

Cần tránh phối hợp các thuốc gây tăng cường độ an thần và những tác dụng phụ nặng nề trên cùng một cơ quan đích.

Phác đồ phối hợp đã được biết là tốt đối với lamotrigin và valproat dựa trên đặc tính dược động học của những phân tử khác nhau, cũng như những tương tác động.

Thường cho 2 lần/ngày. Liều quan trọng thường cho vào buổi chiều, khi đi ngủ để tránh những quá tải tạm thời có thể gắn liền với đỉnh cao huyết tương của những thuốc này.

+ Tiagabin và vigabatrin có thời gian bán hủy ngắn, cần chú trọng tới nồng độ huyết tương của thuốc để tránh quá liều.

Các công trình nghiên cứu so sánh đơn liệu pháp (monothérapie).

So sánh thuốc động kinh mới với thuốc động kinh quy ước (cũ), nhận thấy: lamotrigin tốt hơn carbamazepin hay phenytoin trong điều trị cơn động kinh cục bộ, hơn nữa nó lại dung nạp tốt hơn. Thuốc động kinh mới thường đắt, do vậy cần cân nhắc, không nên cho đơn một cách tùy tiện.

- Những rủi ro đối với thuốc động kinh mới:

+ Vigabatrin và Felnamat như đã kể trên (gây chết người).

+ Tiagabin và Oxcarbamazepin có thể làm nặng lên đối với cơn động kinh toàn bộ.

+ Động kinh giật cơ có thể bị nặng lên bởi lamotrigin, Tiagabin hay Oxcarbazépin. Động kinh vắng ý thức có thể bị nặng lên bởi Tiagabin, vigabatrin, gabapentin.

+ Tiagabin có thể đôi khi gây động kinh liên tục cục bộ.

+ Topiramat gây ảnh hưởng tới thần kinh trung ương như những rối loạn nhận thức.

+ Quá liều lamotrigin có thể gây hội chứng tiểu não - tiền đình.

+ Topiramat có thể gây hội chứng trầm cảm.

+ Lamotrigin có thể gây rối loạn nhân cách dạng tấn công, nhất là đối với bệnh nhân bệnh não mạn tính.

+ Topiramat gây sút cân, trái lại gabapentin, vigabatrin lại có tác dụng ngược lại.

+ Quá mẫn cảm và phản ứng ngoài da nhiều khi nặng đối với lamotrigin.

+ Oxcarbazépin gây hạ natri máu triệu chứng nhiều hơn so với carbamazepin, đôi khi còn nặng đối với bệnh nhân cao tuổi.

VI. CÁC BIỆN PHÁP ĐÔNG Y ĐIỀU TRỊ ĐỘNG KINH

Theo nhiều tác giả y học phương Đông, cần điều trị theo nguyên nhân và thể bệnh, có thể uống thuốc kết hợp với châm cứu.

Theo Tuệ Tĩnh, nếu là động kinh chứng thực (mỗi tháng lên cơn động kinh vài lần) thì dễ chữa, nếu chứng hư (mỗi tháng lên cơn động kinh một lần) thì khó chữa; nếu là chứng thực thì phải cho công, nếu là hư thì phải cho bổ, tùy chứng mà ứng biến trị liệu.

Hải Thượng Lãn Ông chỉ định dùng các bài Bát vị hoàn, Lục vị hoàn, Hà sa đại tạo hoàn, Thập toàn đại bổ, Quy tỳ thang, tùy chứng mà gia giảm, uống lâu sẽ trị tuyệt nọc bệnh. Nếu dùng càn (tức dùng sai) những thuốc khắc phạt như thanh nhiệt, hóa đàm, ắt sẽ thành nguy.

Theo Học viện Trung y Giang Tô (Trung Quốc): chủ yếu là hóa đàm tức phong, thứ yếu là thuận khí thanh hỏa, bổ ích can thận, kiện tỳ hóa đàm, tức phong khai khiếu định thần.

1. Các bài thuốc chung trị động kinh

Bài thuốc 1:

Câu đằng	20 g	Xương bồ	6g
Bán hạ	12g	Viễn chí	6g
Bối mẫu	8g	Toàn yết	6g
Phục thần	16g	Cương tàm (men)	12g
Chân châu	40g		

Cách dùng: mỗi ngày 1 thang, uống chia làm 2 lần, trong trường hợp cần thiết, có thể bổ sung thêm.

+ Nếu đau ngực khó thở, cho thêm: uất kim 12g, hương phụ 12g.

+ Nếu miệng đắng, đau đầu, trằn trọc, cho thêm: long đởm thảo 6g, hoàng liên 4g.

+ Nếu đại tiện táo, cho thêm đại hoàng 12g.

+ Nếu thận suy yếu, cho tăng thuốc bổ tâm thận kiện tỳ hóa đàm.

Bài thuốc 2:

Tử hà sa	8g	Đảng sâm	12g
Phục thần	8g	Bạch truật	8g
Đan sâm	20g	Quất hồng	6g

Viễn chí	20g	Hà thủ ô	8g
Kỷ tử	12g	Hổ phách	1,2g
Chế táo nhân	12g	Sinh địa	20g
Mạch môn	12g	Quy thân	20g

Cách dùng: sắc mỗi ngày 1 thang, uống làm 2 lần. Mỗi đợt điều trị 15 - 20 ngày.

2. Các bài thuốc điều trị theo thể bệnh động kinh

2.1. Đối với thể phong đàm ủng trệ

Phương pháp chữa: hóa đàm, tức phong, khai khiếu.

Bài thuốc 1:

Bổ chính sâm	20g	Nam tinh sao	20g
Trần mễ	20g	Trần bì	20g
Ý dĩ	40g	Toàn yết	20g
Quế	4g		

Cách dùng: tán nhỏ thành bột, ngày uống 40g. Sau đó lấy chu sa 2g cho vào tim lợn, hấp cơm hay hấp cách thủy. Cho người bệnh ăn, mỗi tuần 3 lần trong 3 tuần liền.

Bài thuốc 2:

Dùng cho bệnh nhân cơ thể suy nhược, ăn uống kém, lưỡi đỏ, rêu vàng, vân tay đỏ.

Thiên ma	12g	Phục thần	12g
Mạch môn	12g	Toàn yết	12g
Viễn chí	12g	Đảng sâm	16g
Cương tàm	12g	Chu sa	6g
Phục linh	12g	Trần bì	6g
Đởm nam tinh	12g	Hổ phách	6g

Bán hạ chế	12g	Thạch xương bồ	8g
Bối mẫu	6g		

Cách dùng: tán thành bột, lấy nước trúc lịch, gừng, cam thảo nấu thành cao, trộn với bột trên, làm thành viên. Ngày dùng 40g, chia làm 2 lần uống, thường uống trước khi lên cơn.

Bài thuốc 3:

Uất kim	40g	Phèn chua sống	40g
Phèn chua phi	40g		

Cách dùng: tán thành bột mịn, ngày uống từ 4 - 8g, chia làm 2 lần.

Bài thuốc 4: Dũ giản hoàn (theo Thiên gia diệu phương), dùng cho người bệnh vận động chậm chạp, mạch huyền, rêu lưỡi mỏng trắng.

Đoạn từ thạch	30g	Chu sa	24g
Thiên trúc hoàng	24g	Thanh bán hạ	45g
Hổ phách	24g	Thanh mông thạch	36g
Sinh giả thạch	30g	Nam trầm hương	6g
Lục khúc	120g	Phù hải thạch	24g
Nhị sửu	120g		

Cách dùng: tất cả tán thành bột mịn, trộn nước làm thành viên hoàn nhỏ như hạt đậu xanh.

Người lớn, mỗi ngày uống 9g vào lúc sáng sớm chưa ăn gì, uống với nước sôi để nguội.

Trẻ em, uống liều giảm theo tuổi.

Mỗi đợt điều trị 30 ngày.

Bài thuốc 5:

Dùng trong trường hợp có cơn thường về đêm, trước khi lên cơn thấy tê hai tay, khó chịu, tức ngực, trong cơn người bệnh

phát ra tiếng như dê kêu. Theo "Thiên gia diệu phương" dùng đơn Phức phương bạch kim tán sau đây:

Bạch phàn	60g	Hổ phách	30g
Uất kim	60g	Phenytoin natri	30 viên

Cách dùng: tất cả tán thành bột mịn, trộn đều, chia thành 30 gói, mỗi ngày uống 1 gói chia làm 2 lần. Mặt khác, mỗi ngày lấy 3 lá bạch giáp trúc đào, đun nước, uống thay nước chè (dùng gián đoạn, không dùng nhiều, dài ngày). Trong thời gian uống thuốc và sau khi ngừng thuốc vài tháng, không được ăn thịt lợn, mỡ lợn.

Bài thuốc 6: Điên giản thang

Dùng khi cơn động kinh có những đặc điểm sau: cơn kéo dài tới 15 phút, sắc mặt không tươi, lưỡi đỏ rêu vàng hoặc trắng bẩn, gốc lưỡi hơi dày, mạch huyền hoạt hữu lực; sau cơn mệt mỏi, rã rời.

Bạch phụ tử	10g	Long cốt	30g
Chế nam tinh	10g	Mẫu lệ	30g
Bán hạ	10g	Xương bồ	6g
Toàn yết	3g	Hổ phách	3g
Mông thạch	10g	Qua lâu	15g
Trầm hương	3g	Cam thảo	3g

Cách dùng: sắc, uống mỗi ngày 1 thang.

2.2. Đối với thể tâm thận tỳ hư

Bệnh nhân mắc động kinh đã lâu ngày, tái phát nhiều lần.

Phương pháp chữa: bổ tâm thận, kiện tỳ hóa đàm.

Bài thuốc 7: Hà sa hoàn

Rau thai nhi	8g	Trần bì	6g

Phục linh	8g	Bạch truật	12g
Đan sâm	8g	Kỷ tử	12g
Viễn chí	8g	Hà thủ ô	12g
Đảng sâm	12g	Cam thảo	6g

Cách dùng: sắc, uống mỗi ngày 1 thang. Nếu người gầy, hư phiền, thêm mấy vị sau: mạch môn 8g, sinh địa 12g, quy bản 8g.

Bài thuốc 8:

Thục địa	12g	Hà thủ ô	12g
Kỷ tử	12g	Táo nhân	8g
Bạch truật	12g	Bá tử nhân	8g
Đảng sâm	16g	Bán hạ chế	8g
Long nhãn	12g	Trần bì	8g

Cách dùng: sắc, uống mỗi ngày 1 thang.

Bài thuốc 9: Gia vị tức phong định giải thang (theo Thiên gia diệu phương)

Dùng trong những trường hợp: người bệnh trước khi lên cơn thường rú lên như tiếng dê, lợn kêu, cơn kéo dài từ vài phút đến hơn 30 phút mới tỉnh, mạch huyền sác mà hoạt, rêu lưỡi vàng bẩn.

Thành phần:

Trần bì	3g	Lô hội	1,5g
Pháp hạ	6g	Đương quy	9g
Nam tinh	6g	Câu đằng	9g
Hóa bì	6g	Chích hoàng kỳ	15g
Sài hồ	3g	Tây đảng sâm	9g
Hoàng cầm	3g	Bạch truật	6g
Thanh đại	1,5g	Can khương	6g

Cách dùng: sắc, uống mỗi ngày 1 thang, có thể cho tới vài chục thang.

Bài thuốc 10: Tam thạch thang (theo Thiên gia diệu phương)

Dùng trong trường hợp: người bệnh khi lên cơn, đột nhiên kêu thét lên, tâm thần ngơ ngác, nói năng không lưu loát, trí nhớ kém, phân khô, mạch trầm huyền hữu lực hơi sác, chất lưỡi hơi đỏ, rêu vàng hoặc trắng bẩn.

Sinh đại giải thạch	120g	Bán hạ	9g
Linh tử thạch	90g	Đạm trúc nhự	9g
Kim mộng thạch	15g	Nam tinh	9g
Toàn yết	9g	Sinh cam thảo	6g
Trần bì	9g		

Cách dùng: sắc uống ngày 1 thang.

Bài thuốc 11: Giản chứng hoàn (theo Thiên gia diệu phương)

Dùng trong trường hợp người bệnh khi lên cơn bao giờ cũng bắt đầu bằng tiếng kêu thét lên, sau đó mới xuất hiện cơn động kinh.

Trầm hương	60g	Toàn phục hoa	45g
Bạch thược	90g	Tô tử	30g
Phục thần	120g	Chế hương phụ	90g
Chích cam thảo	18g	Khương bán hạ	30g

Thiên trúc hoàng (tán mịn riêng)	15g
Mạch đông (đun chín)	60g
Viễn chí nhục (đun chín)	60g
Tạo giác (bỏ vỏ đen, bỏ hột, sao lên)	60g

Cách dùng: tất cả đem tán mịn, lấy một lượng bột hoài sơn vừa đủ, trộn đều cùng với nước làm hoàn, lấy chu sa làm áo. Mỗi lần uống 9g, một ngày uống 2 lần, trong 1 tháng. Uống nhiều đợt.

3. Điều trị động kinh bằng châm cứu

3.1. Cách châm

Châm nằm kim dưới da để bảo đảm an toàn bằng thủy châm hay điện châm.

+ Thủy châm các huyệt: ế phong, thích cung, bách hội.

+ Điện châm các huyệt: tâm du, cách du, giản sử, túc tam lý, tam âm giao.

3.2. Vận dụng

+ Nếu phong đàm nhiệt ủng trệ: châm tả.

+ Nếu do can thận tỳ hư: châm bổ.

+ Dùng phác đồ chung, châm các huyệt: thận du, tâm du, tỳ du, thái xung, túc tam lý, phong long, đại chùy.

+ Nếu là: Thể tâm giản: châm thêm huyệt tâm du.
Thể cân giản: châm thêm huyệt can du.
Thể thận giản: châm thêm huyệt thận du.
Thể tỳ giản: châm thêm huyệt tỳ du.

VII. PHỤC HỒI CHỨC NĂNG CHO BỆNH NHÂN ĐỘNG KINH

Nội dung cơ bản của phục hồi chức năng cho bệnh nhân động kinh bao gồm nhiều mặt:

+ Phát hiện và chẩn đoán được động kinh trên lâm sàng ở mọi tuyến, đặc biệt chú trọng môi trường cộng đồng.

+ Hướng dẫn cho nhân viên y tế và người nhà của bệnh nhân biết cách xử trí, giúp đỡ, chăm sóc và theo dõi khi bệnh nhân có cơn động kinh.

+ Nêu lên các biện pháp giúp cho nhân viên y tế và người nhà của bệnh nhân biết cách ngăn ngừa tai nạn ở bệnh nhân động kinh và phương thức điều trị phục hồi.

+ Huấn luyện cho bản thân bệnh nhân động kinh biết cách ngăn ngừa phòng chống tai nạn do động kinh gây ra, biết cách tự phục hồi để có thể hòa nhập vào môi trường gia đình, xã hội và cộng đồng.

Để thực hiện được các mục tiêu trên đây, cần phải giải quyết nhiều vấn đề quan trọng trình bày dưới đây.

1. Huấn luyện

1.1. Tại các trường Đại học Y khoa

Chương trình giảng dạy cho các thầy thuốc đa khoa cần giành một số thời gian nhất định cho các tiết học lý thuyết và lâm sàng về động kinh.

Chương trình giảng dạy cho các thầy thuốc chuyên khoa về thần kinh học, tâm thần học và nhi khoa không thể thiếu được các đề mục về động kinh học.

Ngoài các sách giáo khoa đã có những chương mục viết về động kinh, cần có các tài liệu chuyên đề đối với các mặt khác nhau của động kinh.

1.2. Tại các trường Trung học Y tế

Các tài liệu giảng dạy liên quan đến động kinh cần được biên soạn đầy đủ, súc tích. Nên kết hợp sử dụng các phương tiện nghe nhìn trong công tác đào tạo như phim ảnh, băng ghi hình.

Trong giảng dạy lâm sàng, tốt nhất là các học viên được tới khoa Thần kinh, khoa Tâm thần, khoa Nhi để được trực tiếp học tập và theo dõi bệnh nhân.

1.3. Tại các Trung tâm Y tế

Ở các bệnh viện đa khoa đã có chuyên khoa thần kinh hoặc tâm thần, giải quyết bệnh nhân động kinh thường đi vào tổ chức có nề nếp và theo chương trình kế hoạch đã được đề ra. Ở các nơi chưa có chuyên khoa thì khoa nội đảm đương vấn đề thăm khám, điều trị và theo dõi bệnh nhân động kinh tại phòng khám cũng

như trong nội trú. Dù sao trong chương trình đào tạo cũng như bồi dưỡng thường xuyên cho cán bộ chuyên môn, vẫn cần phải dành cho đề tài động kinh một sự quan tâm thích đáng.

Ngoài việc huấn luyện trong khâu chẩn đoán, tiến hành và duy trì liệu pháp sử dụng thuốc cho bệnh nhân động kinh, các cán bộ chuyên môn ở những trung tâm y tế phải được bồi dưỡng kỹ càng nhằm nắm vững những kỹ năng quản lý cần thiết đối với việc thực hiện chăm sóc ban đầu bệnh nhân động kinh một cách có hiệu quả. Đặc biệt cần huấn luyện các bước kiểm kê, đặt hàng, cấp phát, nhận và kiểm tra việc cung cấp thuốc. Cán bộ đặc trách phải có khả năng bảo đảm các mức khối lượng thuốc động kinh được phép lưu giữ, khối lượng đó được tính toán dựa trên mức độ sử dụng thuốc cộng với số lượng cần dự trữ để bảo đảm chắc chắn không có sự thiếu thuốc đột xuất xảy ra.

Riêng đối với các tuyến quận, huyện hiện nay, vấn đề quan trọng là đào tạo cho các nhân viên công tác trong tuyến một cách tương đối đầy đủ để có thể hoạt động có hiệu quả trong việc chăm sóc sức khỏe ban đầu dựa vào cộng đồng của tuyến. Muốn được như vậy cần phải trang bị những kỹ năng phối hợp cộng đồng và cả những khả năng quản lý. Riêng việc đào tạo quản lý nên hướng vào việc chuẩn bị có hiệu quả cơ sở vật chất cho việc vận chuyển, bảo quản và phân phối thuốc, đồng thời huấn luyện việc lập kế hoạch đánh giá và theo dõi chương trình cộng đồng.

1.4. Tại cơ sở cộng đồng

Huấn luyện nhân viên y tế cộng đồng cần phải hướng vào việc nhận biết đơn giản các bệnh nhân có những cơn động kinh, vận động các trường hợp đã được chẩn đoán xác định tới trạm xá để điều trị, theo dõi việc chấp hành điều trị và phát hiện các tác dụng thứ phát trong điều trị. Các nhân viên này còn phải có khả năng đánh giá và can thiệp một cách có ý nghĩa trong các vấn đề xã hội mà bệnh nhân động kinh có thể gặp phải ở nơi làm việc, trường học, trong gia đình và trong hôn nhân. Nhân

viên y tế cộng đồng phải có khả năng cấp phát các liều thuốc động kinh đã được chỉ định cho các bệnh nhân và coi trọng việc duy trì đều đặn nguồn thuốc để điều trị.

Huấn luyện lâm sàng bao gồm cả việc chăm sóc bệnh nhân trong và sau cơn động kinh, kể cả việc phát hiện và những biện pháp xử trí trước khi vận chuyển bệnh nhân đi điều trị. Nhân viên y tế cộng đồng cũng cần được đào tạo để hướng dẫn người thân trong gia đình của bệnh nhân biết cách bảo vệ bệnh nhân khỏi bị chấn thương trong khi có cơn động kinh. Ngoài ra nhân viên y tế cộng đồng cũng cần nhận thức được những hạn chế của bản thân đối với những hiểu biết về động kinh và cần thấy hết được tầm quan trọng trong việc chuyển sớm các trường hợp bệnh nhân phức tạp lên tuyến trên.

2. Xử trí người mắc động kinh tại cộng đồng

2.1. Khi bệnh nhân sắp có cơn động kinh

+ Bình tĩnh và trấn an mọi người xung quanh.

+ Đặt bệnh nhân vào nơi an toàn nhất, xa bếp lửa, xa đường giao thông.

+ Nới lỏng áo quần.

+ Để bệnh nhân nằm tư thế nghiêng để đờm dãi dễ chảy ra khỏi miệng trong và sau cơn động kinh.

+ Ở cạnh bệnh nhân tới khi bệnh nhân trở lại tỉnh táo như trước khi có cơn. Đề phòng bệnh nhân vật vã, ngã sau cơn.

2.2. Không được làm các điều sau đây khi bệnh nhân có cơn

+ Không được cho vào miệng bệnh nhân bất cứ vật gì, kể cả thuốc.

+ Không cho ăn, uống gì cả.

+ Không cho bất cứ thuốc gì.

+ Không ngăn cản các động tác co giật của bệnh nhân.

+ Không để lên da bất cứ vật gì.

2.3. Nếu bệnh nhân bị thương do lên cơn động kinh

+ Rửa vết thương cho sạch, sát khuẩn và băng bó vết thương.

+ Nếu bệnh nhân bị bỏng phải đưa tới cơ sở y tế để điều trị.

2.4. Bảo đảm đủ thuốc động kinh cho bệnh nhân

+ Thực hiện cho bệnh nhân được dùng đúng thuốc, đúng liều, đúng thời gian quy định. Không nên để xảy ra tình trạng tự động ngừng thuốc hoặc bỏ quên không uống thuốc.

+ Cơ sở y tế luôn cố gắng bảo đảm cho bệnh nhân được cung cấp đầy đủ theo quy định.

+ Phải bảo quản tốt các loại thuốc động kinh: tránh nhầm lẫn với các thuốc khác, cần đề phòng lọt thuốc vào tay trẻ em.

2.5. Theo dõi diễn biến của cơn động kinh

+ Nhắc nhở người nhà của bệnh nhân ghi chú số cơn xuất hiện hàng ngày.

+ Người theo dõi điều trị cần nắm được tình trạng cơn bệnh xuất hiện: thời gian, cường độ của cơn, tần số cơn, v.v...

2.6. Huấn luyện và bảo đảm an toàn cho bệnh nhân động kinh

+ Tạo thuận lợi để bệnh nhân động kinh có thể làm được tất cả những việc thông thường trong đời sống hàng ngày. Chú trọng tới những khả năng tự chăm sóc, tự di động, làm việc trong gia đình. Trẻ em ăn uống được, chơi với trẻ khác, tự chăm sóc bản thân. Người lớn lao động, học tập và tham gia sinh hoạt trong gia đình cũng như ngoài xã hội. Nếu bệnh nhân có thêm tật nào khác thì cần được điều trị và huấn luyện để khắc phục những ảnh hưởng không có lợi của các tàn tật đó.

+ Phải bố trí gọn gàng nhà ở, nơi làm việc và sinh hoạt để đề phòng bệnh nhân bị chạm thương khi xảy ra cơn động kinh. Phải che chắn máy móc, chú ý các ổ cắm điện, dây dẫn điện,

không nên để bệnh nhân động kinh gần bếp lửa hoặc làm việc một mình nơi sông nước hồ ao. Cảnh giác khi leo thang hoặc trèo cao. Nếu cần thiết có thể cho đội mũ bảo hiểm.

2.7. Giúp cho bệnh nhân động kinh có công việc và hòa nhập vào xã hội

+ Bệnh nhân động kinh vẫn có thể hòa nhập vào xã hội và trở thành một thành viên trong cộng đồng. Trẻ em vẫn có thể tới trường và tham gia mọi việc với các trẻ khác cùng lứa tuổi một cách bình thường. Người lớn có thể làm việc trong gia đình, có nghề nghiệp kiếm sống nuôi thân và tham gia mọi hoạt động của xã hội trong phạm vi khả năng của bản thân.

+ Xã hội thu xếp giúp đỡ cho bệnh nhân có việc làm một cách hợp lý với tình trạng sức khỏe bệnh tật của bệnh nhân.

2.8. Phục hồi chức năng tâm lý xã hội và nghề nghiệp

Phục hồi tâm lý xã hội và nghề nghiệp tuỳ thuộc vào thái độ và quan niệm của xã hội đối với bệnh động kinh và bệnh nhân mắc bệnh động kinh. Như trên đã nói, người mắc động kinh cũng làm việc an toàn như những người không mắc động kinh và phải được có cơ hội làm được một nghề thích hợp - khâu cuối cùng của quá trình phục hồi chức năng. Như vậy mới đem lại một lợi ích tích cực, mạnh mẽ về mặt nhân cách của bệnh nhân, đồng thời là một sự đóng góp quan trọng và có hiệu quả cho nền kinh tế.

Việc tổ chức ra các nhóm bệnh nhân và gia đình tự giúp đỡ lẫn nhau có tác dụng về việc hình thành các hoạt động khởi xướng cho các chương trình điều trị ngày một đầy đủ hơn, cho thái độ của xã hội được cải thiện và từ đó có thể đưa vào những thay đổi tiến bộ về mặt luật pháp.

Luật pháp và những quy định cần có một nội dung thúc đẩy chứ không nên mang tính chất cản trở, nó phải được cụ thể hóa trong hoàn cảnh nào và với điều kiện nào bệnh nhân động kinh được phép làm gì và không được làm gì.

Tóm lại, để giúp đỡ cho bệnh nhân động kinh phục hồi chức năng, cần phải phối hợp chặt chẽ các mặt cơ sở vật chất, thiết bị để chẩn đoán và quản lý điều trị trong khuôn khổ của chiến lược chăm sóc sức khỏe ban đầu. Khẩu hiệu của Tổ chức Y tế thế giới trước đây là: "Sức khoẻ cho mọi người từ nay đến năm 2000" cũng còn có ý nghĩa lâu dài là chúng ta phải tập trung trước hết vào những người có nhu cầu cấp bách nhất và ở đây những đối tượng đó chính là những bệnh nhân động kinh.

VIII. ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA ĐỘNG KINH

1. Điều trị ngoại khoa

Điều trị ngoại khoa động kinh là cắt bỏ hoặc phá hủy tổ chức gây cơn động kinh, chỉ thực hiện đối với nhóm bệnh nhân đặc biệt, đem lại kết quả cao. Theo Engel (1992) chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ thùy thái dương trước, 50 - 60% bệnh nhân hết cơn động kinh. Hội chứng xơ cứng thùy thái dương giữa nếu can thiệp phẫu thuật đặc biệt có kết quả. Hội chứng này rất kháng với điều trị, nhưng 70 - 80% hết cơn sau phẫu thuật.

Trong điều trị phẫu thuật, những tổ chức thần kinh bình thường có thể có vai trò chức năng quan trọng cũng bị cắt bỏ hoặc phá hủy. Tác dụng phụ của thuốc điều trị thường hết khi ngừng sử dụng thuốc, nhưng trong điều trị ngoại khoa lại thường là vĩnh viễn. Điều trị ngoại khoa nên được xem xét cuối cùng sau khi đã trải qua những phương pháp điều trị thích hợp mà không đem lại kết quả sau 2 năm.

Do sự phát triển của ngoại khoa chung, nhất là chuyên khoa phẫu thuật thần kinh và các kỹ thuật chẩn đoán bảo đảm cho chỉ định phẫu thuật, từ năm 1990 phương pháp điều trị này mới được áp dụng và phát triển ở Pháp - trường phái Saint Anne, Paris. Nói chung có hai chỉ định:

1.1. Can thiệp phẫu thuật tạm thời

+ Cắt thể trai.

+ Cắt bán cầu não.

Hai kỹ thuật này chỉ giải quyết cải thiện tình trạng chung của bệnh nhân đối với những trường hợp động kinh toàn bộ, triệu chứng nặng và một số động kinh trẻ em (bại nửa não, bệnh Sturge - Weber)...

1.2. Can thiệp phẫu thuật điều trị triệt để

Phương pháp này được chỉ định có chọn lọc đối với thể động kinh cục bộ bất trị đối với điều trị nội khoa, ít nhất từ 2 năm.

Phương pháp này đòi hỏi nhiều kỹ thuật hiện đại phối hợp để xác định, định vị một cách rất chính xác vùng gây động kinh (ổ động kinh) và vùng tổn thương ở não. Kết quả tốt nhất (70 - 80%) đối với động kinh thùy thái dương bằng các kỹ thuật mổ khác nhau: cắt thùy thái dương toàn bộ, cắt thùy thái dương trước, cắt hạnh nhân - hải mã chọn lọc.

Tất nhiên việc quyết định điều trị ngoại khoa động kinh cần được cân nhắc thật kỹ lưỡng, không phải chỉ có kỹ thuật mổ mà phải đánh giá được toàn bộ tình trạng tâm lý - tâm thần, xã hội, nghề nghiệp của người bệnh và phân tích những lợi hại sau phẫu thuật.

Ở nước ta với điều kiện kỹ thuật và cơ sở thiết bị bảo đảm cho phương pháp này còn hạn chế nên hiện nay chưa có khả năng áp dụng được.

2. Kích thích dây thần kinh Vagus

Là một phương pháp mới đối với bệnh nhân động kinh cục bộ khó điều trị. Kích thích ngắt quãng dây thần kinh Vagus trái từ năm 1987 và đã chỉ ra hiệu quả chống co giật trên động vật thử nghiệm. Đây cũng là sự lựa chọn cho động kinh cục bộ khó điều trị, mà phẫu thuật không thể thực hiện được. Kết quả điều trị không hiệu quả như trong phẫu thuật, chỉ có một số ít hết cơn, nhưng trong khoảng 40% bệnh nhân cơn động kinh được giảm xuống một nửa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

TRONG NƯỚC

1. Vũ Quang Bích, Nguyễn Xuân Thản. Động kinh. Lâm sàng thần kinh (dành cho cao học và sau đại học). Học viện Quân y, 1994, 274 - 290.

2. Vũ Quang Bích, Lê Đức Hinh, Nguyễn Mạnh Hùng. Chẩn đoán và điều trị các loại động kinh và co giật. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1994.

3. Bùi Đại, Nguyễn Văn Mùi, Nguyễn Hoàng Tuấn. Bệnh học truyền nhiễm. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2002.

4. Nguyễn Minh Hiện. Nhồi máu não, dị dạng động - tĩnh mạch não. Bệnh học thần kinh. Học viện Quân y, 2001.

5. Lê Đức Hinh. Động kinh, dược lý lâm sàng, tập 1. Trường Đại học Y khoa Hà Nội, 1997, 177 - 196.

6. Nguyễn Mạnh Hùng. Yếu tố di truyền trong bệnh động kinh. Y học quân sự, 1988, 8, 6, 45.

7. Nguyễn Vi Hương (dịch giả). Bệnh động kinh (Epilepsies par Thomas P., Genton P.) (Pháp văn). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1998.

8. Phan Chúc Lâm, Nguyễn Văn Thông (dịch giả). Đột quỵ máu não. Nhà xuất bản Thanh niên, 1999.

9. Lê Minh. Khi nào phải bắt điều trị động kinh. Đào tạo Y khoa liên tục, 1/1992, T. 1, S. 1, 44 - 45.

10. Phan Việt Nga. Nghiên cứu chẩn đoán và theo dõi kết quả điều trị động kinh ở trẻ em (từ 6 - 15 tuổi). Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y. Bộ Giáo dục và Đào tạo - Bộ Quốc phòng, 2002.

11. Nguyễn Văn Thông. Bệnh mạch máu não và các cơn đột quỵ. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1997.

12. Nguyễn Tài Thu, Bùi Kim Dung, Nguyễn Thị Hằng. Thông báo kết quả bước đầu điều trị động kinh bằng châm cứu. Y học cổ truyền dân tộc, 1996, 8, 197, 16 - 17.

13. Bài giảng đông y. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1979, 2, 132 - 134.

14. Hoàng Bảo Châu. Thiên gia diệu phương (tài liệu dịch). Viện Thông tin thư viện Y học Trung ương, Hà Nội, 1989, 218 - 222.

15. Nguyễn Văn Đăng. Tai biến mạch máu não. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2000.

16. Lê Đức Hinh, Nguyễn Chương. Bệnh thần kinh trẻ em. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1994.

17. Phạm Khuê (dịch giả chủ biên). Động kinh. Cẩm nang điều trị nội khoa (dịch từ Anh văn, cuốn: Manual of medical therapeutic). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1991, 123 - 140.

18. Lê Hữu Trác. Hải Thượng y tông tâm lĩnh. Tập III. Hội Y học dân tộc TP. Hồ Chí Minh và Hội Y học dân tộc Tây Ninh, 1987.

NGOÀI NƯỚC

19. Aminoff Michael J. Epilepsy. Current Medical Diagnosis and treatment. Appleton - Lange, California, 1992, 725 - 727.

20. Berkov Robert. Internat. Classification of epileptic seizunes. Drugs used in epilepsy. The Merck Manuel. Vol. 1, 14^e Edit. MSD, 1982. Merck and Co. Inc Rahway, Nj. 1982, 869.

21. Bernard Nater. Concepts actuels dans le traitement de l'état de mal. Revue médicale de la Suisse romande. 1992, 112, 621 - 624.

22. Eugene Braun Wald, Anthony S. Fauci... Seizures and epilepsy. Harrison's manual of medicine 15th edition, 2002, 825 - 842. Horst todt. Die funf - tage - krampfe.

23. Giovani B, Foletti. Que faire des nouveaux anti - éppileptiques. Revue médicale de la Suisse romande, 1999, 703 - 707.

24. Ischmickaly R. Bernd Nikel. Eletktrolystorungen EEG - Veranderungen und epileptische anfalle beim alkoholen tzum delir. Psych. Neurol, und psychologie, Leipzig, 41, 1989, 12, 722 - 729.

25. Học viện Trung y Giang Tô. Sổ tay lâm sàng, 1974 (Trung văn).

26. James S., Bonner MD. Jo Jasper. Epilepsy. The little black book of neurology, 1991, 123 - 140.

27. Raymond D., Adam Joseph, B. Martis Faintress. Syncope and seizurês. Harrison's priciples of internal medicine, 1987, 64 - 70.

28. Trương Cảnh Nhạc. Cảnh nhạc toàn thư. Viện vệ sinh Thượng Hải (Trung văn), 1960.

29. Obraska P., Perlemutter L., Quevauviliers J. Epilepsie. Dictionnaire pratique de thérapeutique médicale. Masson, Paris, 1990, 601 - 609.

30. Peter U.H. Hystero - epilepsie. Fortschr. Neurol. Psychiat, 1978, 46, 430 - 349.

31. Avakyan G.N. Short - latency brain stem evoked responses to the acustic stimuli in post - traumatic epilepsy. J. Neurol. Psych. Mockva. 1988. T. 88, 6, 1617.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC LOẠI CƠN CO GIẬT

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập: BS. ĐINH THỊ THU
Sửa bản in: BS. ĐINH THỊ THU
Trình bày bìa: CHU HÙNG

In 1000 cuốn, khổ 14.5x20.5cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23-2006/CXB/681-271/YH.
In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2006.

SÁCH ĐÃ XUẤT BẢN CÙNG TÁC GIẢ

1. Đau thắt lưng

Cục Quân y – Tổng cục Hậu cần, xuất bản năm 1988.

2. Chẩn đoán và điều trị chứng đau đầu

Nhà xuất bản Y học – Chi nhánh TP. Hồ Chí Minh, tái bản 1993

3. Chẩn đoán và điều trị các loại động kinh và co giật

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, 1994

4. Phòng và chữa các chứng đau vùng cổ – vai

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, 1996

5. Phát hiện và xử trí sớm đau đầu do u não

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, 1997

6. Phòng và chữa bệnh đau nửa đầu

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, tái bản 1998

7. Phòng và chữa các chứng bệnh đau lưng

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, tái bản lần thứ năm – 2001

8. Một số bệnh thoái hóa-di truyền thần kinh cơ thường gặp

Nhà xuất bản Thanh niên, 2001

9. Phòng và chữa các loại đau đầu

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, tái bản 2002

10. Bệnh đau nửa đầu và đau đầu từng chuỗi

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, 2002.

11. Các bệnh thần kinh vùng cổ vai

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, 2004.

12. Chẩn đoán và điều trị các loại cơn co giật

Nhà xuất bản Y học – Hà Nội, 2006.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Tel: 04.7625922 - 7625934 - 7.627819 - Fax: 04.7625923

E-mail: Xuatbanyhoc@fpt.vn

Website: www.cimsi.org.vn/nhaxuatbanyhoc